

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 30 MAI 2003

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ
Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2


Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 260999

REMISE DES PIÈCES DATE 28 JUIN 2002 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 28 JUIN 2002 Vos références pour ce dossier (facultatif) B 14083.3 FG BD 1411/CNRS		NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE BREVATOME 3, rue du Docteur Lancereaux 75008 PARIS 422-5/S002	
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N°	Date
ou demande de certificat d'utilité initiale		N°	Date
Transformation d'une demande de brevet européen		<input type="checkbox"/>	Date
Demande de brevet initiale		N°	Date
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) NOUVEAUX COMPOSES, UTILISABLES EN TANT QU'AGENTS ANTIOXYDANTS DANS DES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES, COSMETIQUES OU ALIMENTAIRES ET LEUR PROCEDE DE PREPARATION			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation Date N° Pays ou organisation Date N° Pays ou organisation Date N° <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR		<input checked="" type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE	
Prénoms			
Forme juridique		Etablissement Public de Caractère Scientifique, Technique et Industriel	
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Adresse	Rue	31-33, rue de la Fédération	
	Code postal et ville	75752	PARIS 15ème
Pays		FRANCE	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			

**BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

REMISE DES PIÈCES DATE 28 JUIN 2002 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0208081 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI	DB 540 W / 260899
Vos références pour ce dossier : <i>(facultatif)</i>		B 14083.3 FG BD 1411/CNRS	
6 MANDATAIRE			
Nom		GUERRE	
Prénom		Fabien	
Cabinet ou Société		BREVATOME 422-5/S002	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		PG 7068	
Adresse	Rue	3, rue du Docteur Lancereaux	
	Code postal et ville	75008	PARIS
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		01 53 83 94 00	
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		01 45 63 83 33	
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>		brevets.patents@brevaalex.com	
7 INVENTEUR (S)			
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée	
8 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence) :	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes		1	
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) F. GUERRE		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI 	



26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ
Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE
Page suite N° ... / ...

REMISE DES PIÈCES DATE 28 JUIN 2002 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI 0208081		Réserve à l'INPI		Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire		DB 829 W / ZE0899	
Vos références pour ce dossier (facultatif)				B 14083.3 FG			
<input checked="" type="checkbox"/> DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE				Pays ou organisation		N°	
				Date			
				Pays ou organisation		N°	
				Date			
				Pays ou organisation		N°	
				Date			
<input checked="" type="checkbox"/> DEMANDEUR							
Nom ou dénomination sociale				CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE			
Prénoms							
Forme juridique							
N° SIREN							
Code APE-NAF							
Adresse		Rue		3, rue Michel Ange			
		Code postal et ville		75794 PARIS CEDEX 16			
Pays		FRANCE					
Nationalité		française					
N° de téléphone (facultatif)							
N° de télécopie (facultatif)							
Adresse électronique (facultatif)							
<input checked="" type="checkbox"/> DEMANDEUR							
Nom ou dénomination sociale							
Prénoms							
Forme juridique							
N° SIREN							
Code APE-NAF							
Adresse		Rue					
		Code postal et ville					
Pays							
Nationalité							
N° de téléphone (facultatif)							
N° de télécopie (facultatif)							
Adresse électronique (facultatif)							
<input checked="" type="checkbox"/> SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) F. GUERRE				VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI Charriello			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI

NOUVEAUX COMPOSÉS, UTILISABLES EN TANT QU'AGENTS
ANTIOXYDANTS DANS DES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES,
COSMÉTIQUES OU ALIMENTAIRES ET LEUR PROCÉDÉ DE
PRÉPARATION

5

DESCRIPTION

DOMAINE TECHNIQUE

La présente invention a pour objet de
nouveaux composés, pouvant être utilisés en tant
10 qu'agents antioxydants dans des compositions
pharmaceutiques, dans des compositions cosmétiques et
dans des compositions alimentaires ainsi que leur
procédé de préparation.

15 ETAT DE LA TECHNIQUE

Les antioxydants ont pour particularité de
capter les radicaux libres, qui sont des molécules très
réactives intervenant dans de nombreuses pathologies,
en particulier celles découlant d'un stress oxydant,
20 comme par exemple, les maladies cardiovasculaires et le
diabète.

Ainsi, certains antioxydants peuvent être
utilisés pour leur activité anti-inflammatoire, en
particulier les antioxydants permettant d'inhiber la
25 production de cytokines pro-inflammatoires tels que le
facteur TNF- α , dans les macrophages et les monocytes.

Les antioxydants peuvent également
intervenir dans la protection des cellules, en limitant
le déclenchement du programme génétique de mort

cellulaire ou apoptose, pouvant être engendré par une accumulation de radicaux libres.

Plusieurs antioxydants d'origine naturelle ont fait l'objet également d'évaluations quant à leur action contre le cancer. Ainsi, dans l'article de M.Jang et al, « Cancer Chemoprotective Activity of Resveratrol, a natural product derived from grapes », Science 1997, 275, 218-220 [1], le résvératrol, une phytoalexine antioxydante extraite du raisin est décrite comme présentant une activité préventive contre le cancer sur des modèles animaux. L'article de M.V Eberhardt et al. « Antioxydant Activity of Fresh Apples », Nature 2000, 405, 903-904 [2] démontre que des extraits de pomme testés sur des lignées cellulaires anticancéreuses engendrent, de même, une activité antiproliférative in vitro de ces lignées.

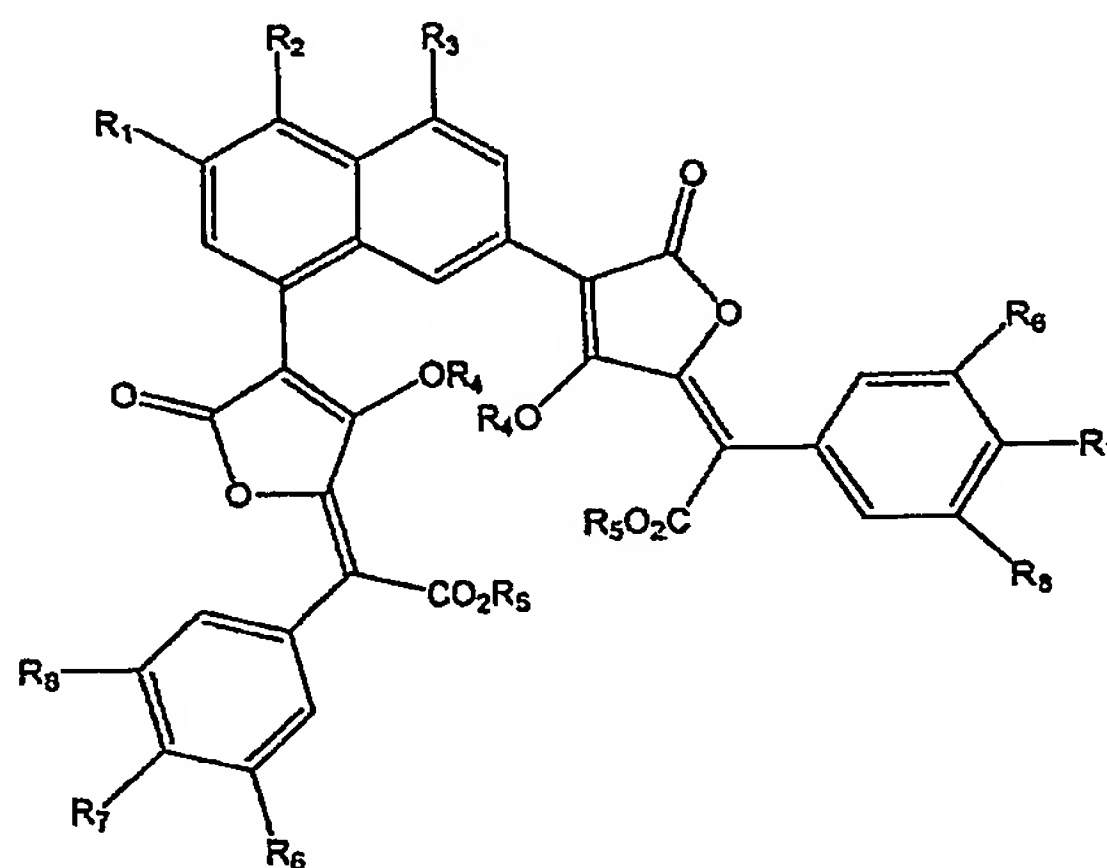
Enfin, des études, telles que celles publiées dans l'article de T.Finkel et al. « Oxydants, Oxidative Stress and the biology of ageing », Nature 2000, 408, 239-247 [3] ont également mis en évidence les liens entre stress oxydant et vieillissement cellulaire. De ce fait, on peut envisager d'incorporer des antioxydants dans des compositions cosmétiques, destinés à capter les radicaux libres responsables, notamment de l'apparition de rides.

EXPOSÉ DE L'INVENTION

Le but de la présente invention est de proposer de nouveaux composés, utilisables en tant qu'agents antioxydants ainsi qu'un procédé de préparation de ces composés et également des

compositions pharmaceutiques, cosmétiques, et
alimentaires comprenant ces agents.

Ainsi, la présente invention a pour objet
5 des composés répondant à la formule (I) suivante :



(I)

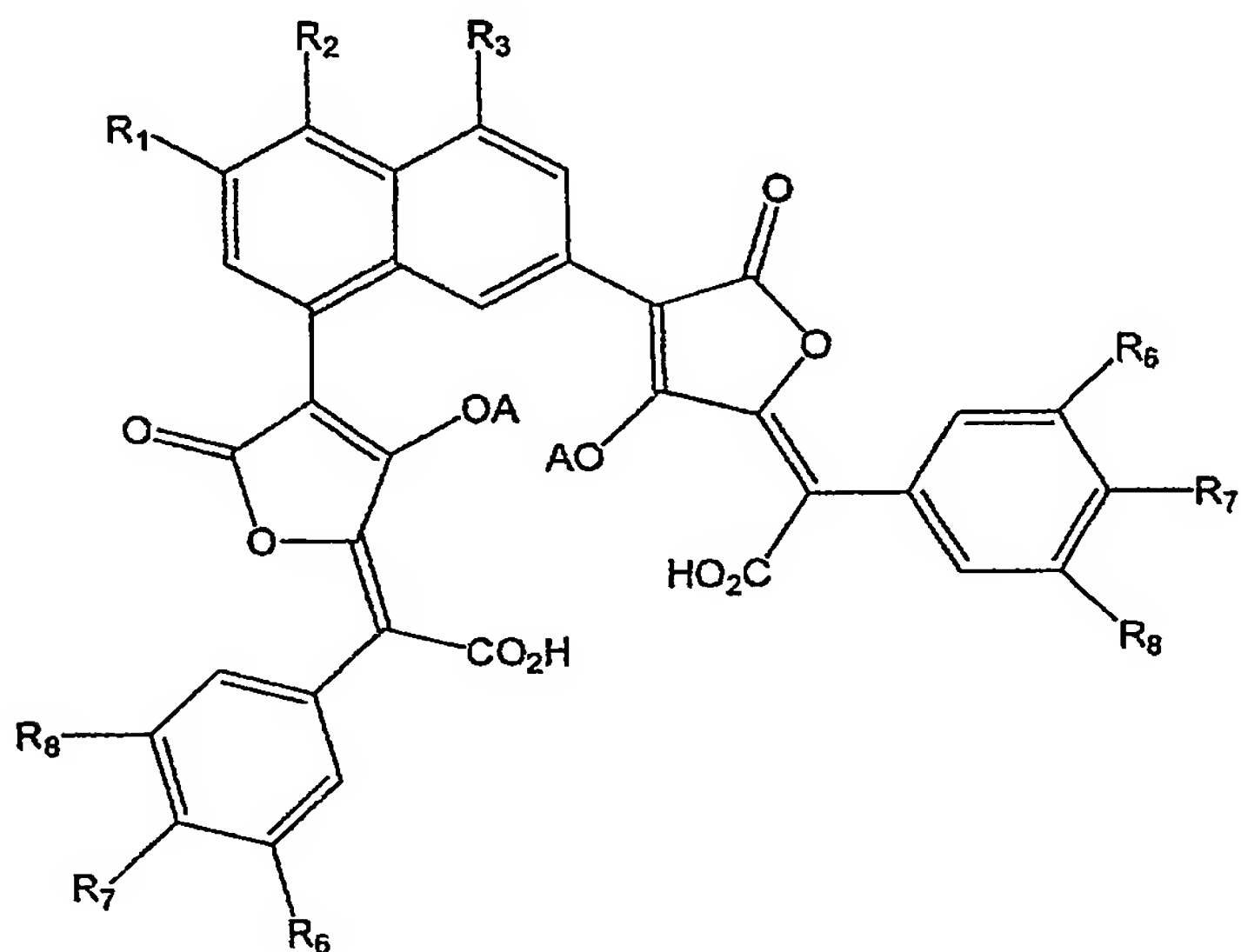
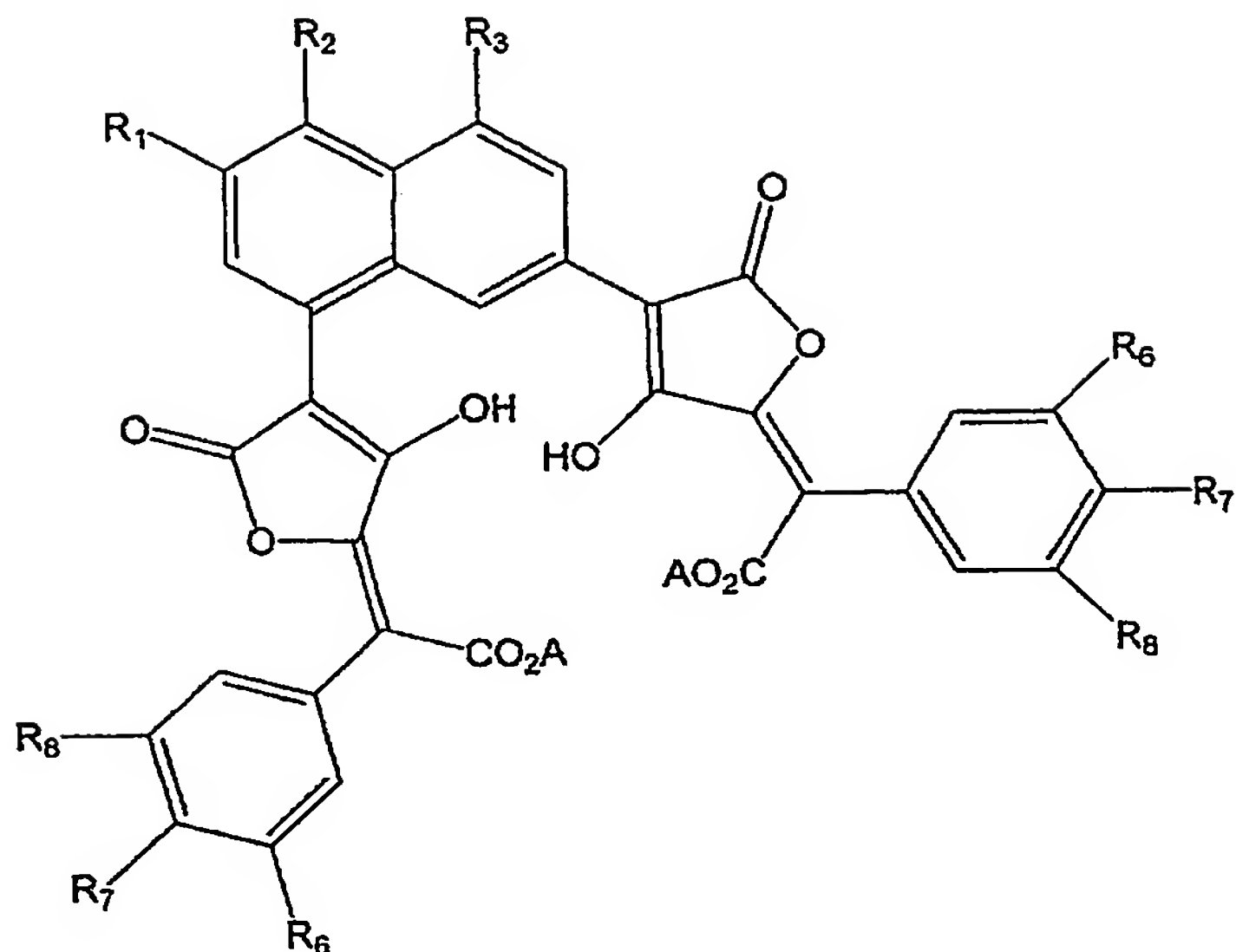
dans laquelle les R₁, R₆, R₇ et R₈, identiques ou
différents, représentent H, -OH ou OR₉, R₂ représente H,
10 -OH ou -OR₉, R₃ représente H, R₉, -CO₂R₉ ou -CO-NHR₁₀, ou
R₂ et R₃ forment ensemble un groupe -O-CO-, les R₄ et R₅,
identiques ou différents, représentent H ou R₉, R₉
représentant un groupe alkyle linéaire ou ramifié
comportant de 1 à 20 atomes de carbone, R₁₀ représentant
15 R₉ ou -(CH₂)_a-NH-(CH₂)_b-NH₂, a et b étant des entiers
allant de 2 à 4 et leurs sels, à l'exception du composé
dans lequel R₂ et R₃ forment ensemble un groupe -O-CO-,
les R₄, R₅, R₆ et R₈ représentent H, les R₁ et R₇
représentent -OH et du disel de potassium correspondant
20 à ce composé, à l'exception du composé dans lequel R₂
et R₃ forment ensemble un groupe -O-CO-, les R₁ et R₇
représentent -OCH₃, les R₄ et R₅ représentent -CH₃ et
les R₆ et R₈ représentent H et à l'exception du composé

dans lequel les R_1 , R_2 et R_7 représentent $-O-CH_3$, R_3 représente $-CO_2CH_3$, les R_4 et R_5 représentent CH_3 et les R_6 et R_8 représentent H.

L'invention comprend également les sels
5 éventuels correspondant à ces composés.

On entend, selon l'invention, par sels les composés de structure ionique résultant de l'action d'une base minérale sur le ou les protons labiles du composé.

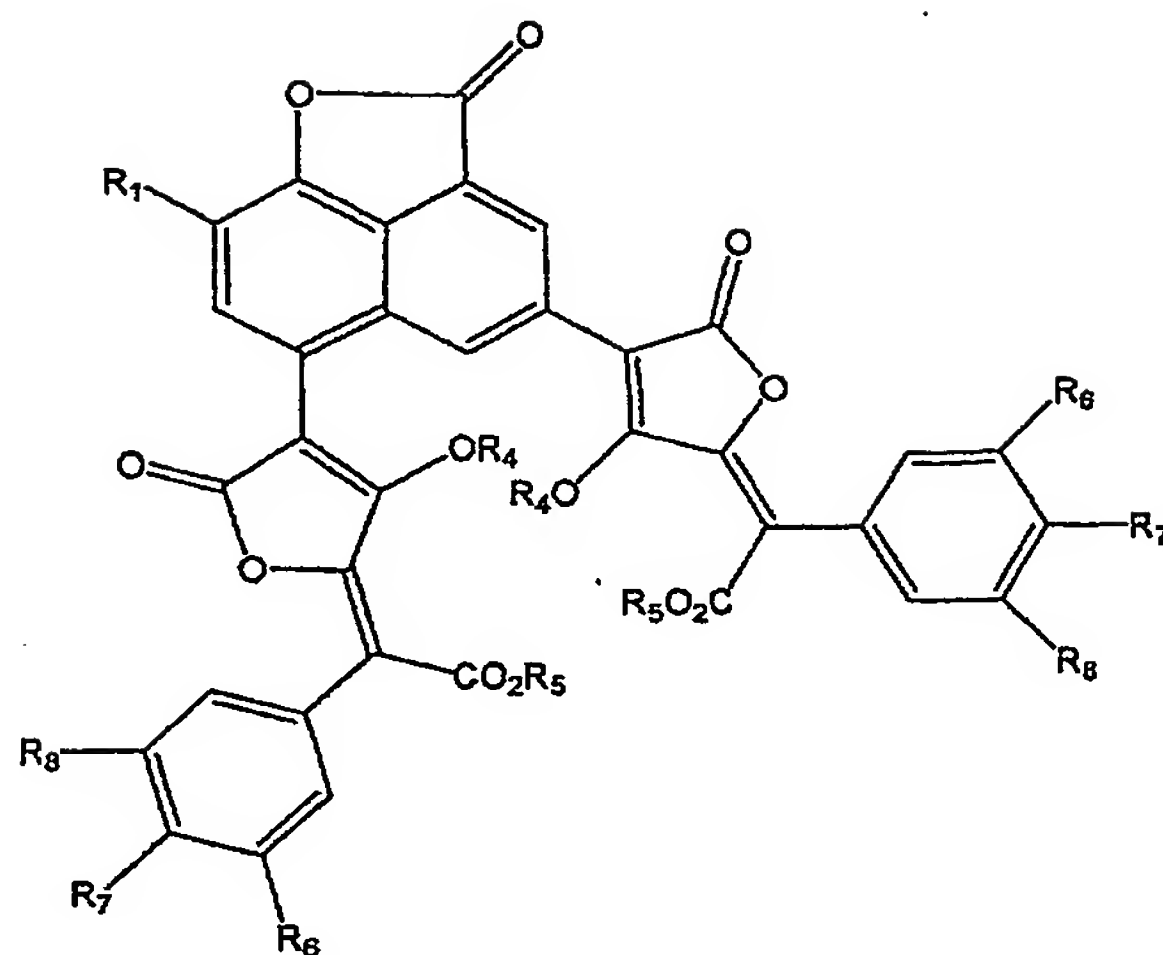
10 Ainsi, lorsque R_4 et R_5 représentent H dans le composé selon l'invention, les sels correspondants peuvent se présenter sous les formes suivantes :



A pouvant représenter un métal alcalin, tel que Na^+ , K^+ , un ammonium NH_4^+ .

5

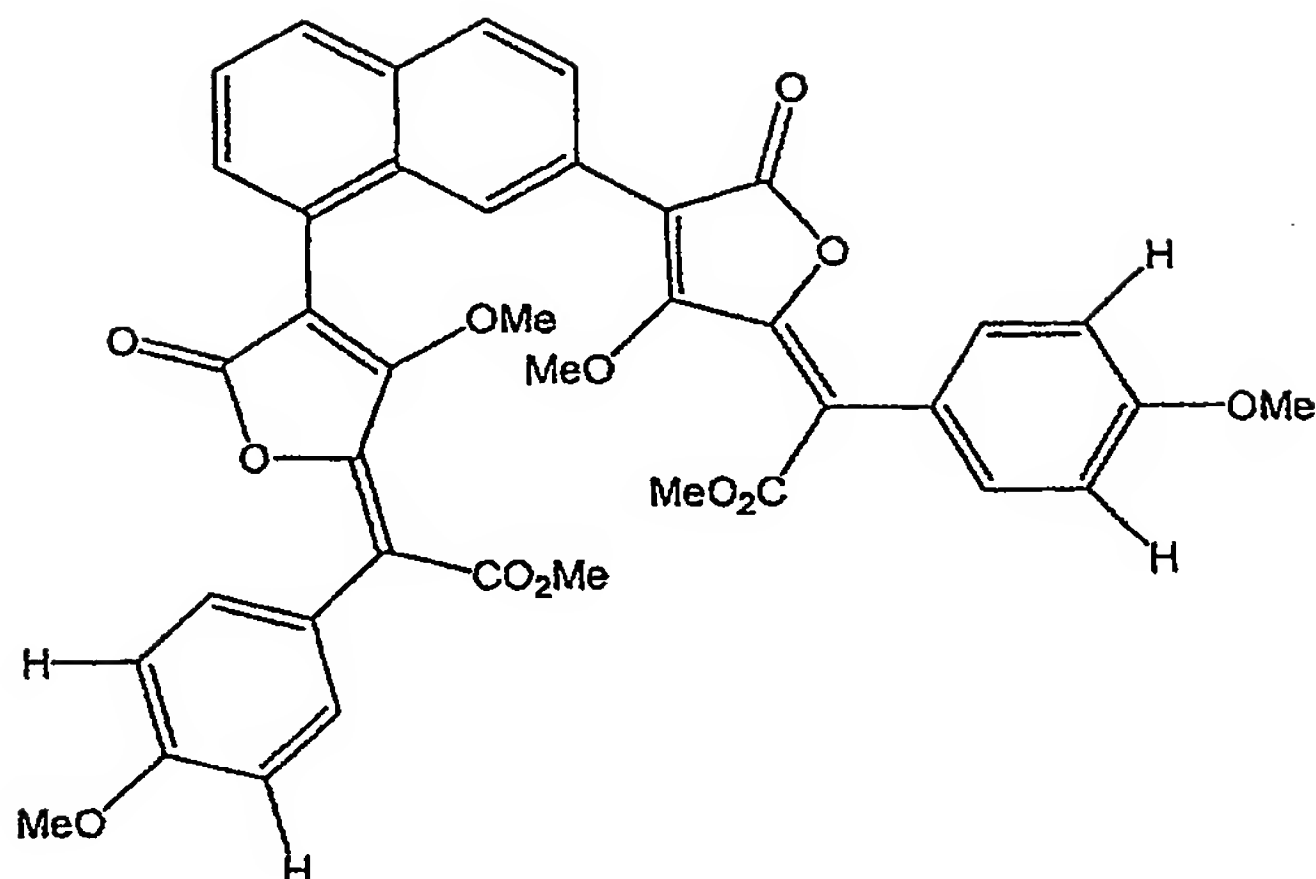
Dans la formule (I), lorsque R_2 et R_3 forment ensemble un groupement $-\text{O}-\text{CO}-$, le composé répond à la formule (II) suivante :



(II)

les R₁, R₄, R₅, R₆ et R₈ répondant à la même définition
 5 que celle donnée précédemment. Ces composés, notamment
 de part la présence d'un motif cyclique central avec un
 cycle lactone se caractérisent par un pouvoir
 antioxydant particulièrement efficace.

10 Dans la formule (I), les R₂ et R₃ peuvent
 également former indépendamment des radicaux identiques
 ou différents, tels que des atomes d'hydrogène. A titre
 d'exemple, on peut citer le composé de formule (III)
 suivante :

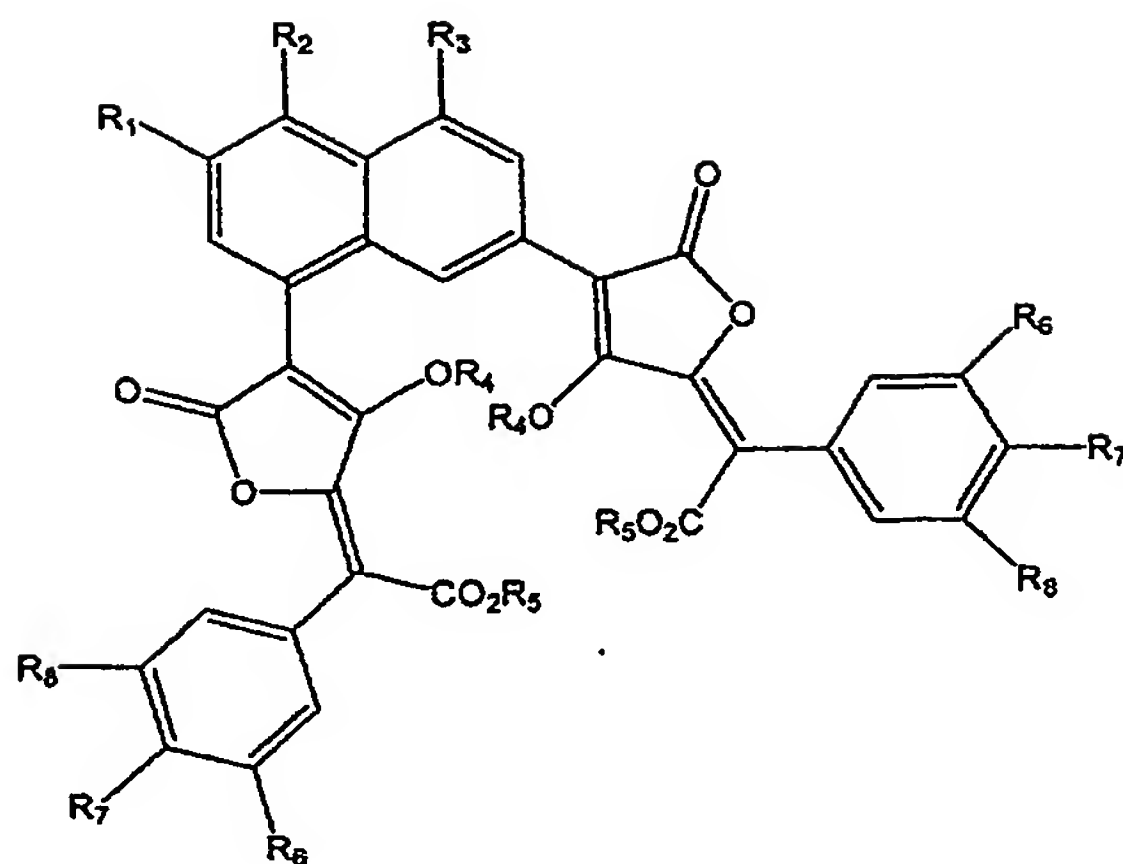


(III)

dans laquelle les R_1 , R_2 , R_3 , R_6 et R_8 représentent H, les R_4 et R_5 représentent CH_3 (désigné par Me dans la
 5 formule ci-dessus), les R_7 représentent $-\text{OCH}_3$ (désigné par $-\text{OMe}$ dans la formule ci-dessus).

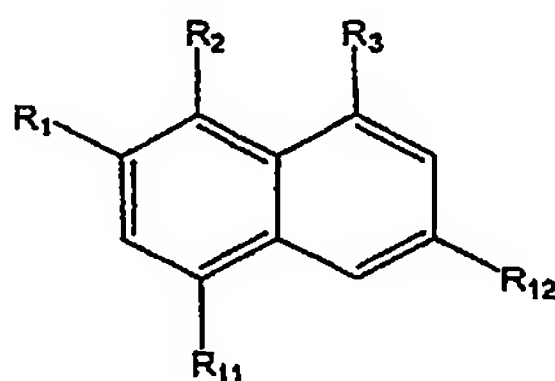
En ce qui concerne le groupe R_9 , représentant un groupe alkyle linéaire ou ramifié comportant de 1 à 20 atomes de carbone, on peut citer, à titre d'exemples, le
 10 groupe méthyle, éthyle, n-propyle, n-butyle, t-butyle.

La présente invention a également pour objet un procédé de préparation de composés de formule (I) suivante :



(I)

dans laquelle les R_1 , R_6 , R_7 et R_8 , identiques ou
 5 différents, représentent H, -OH ou OR_9 , R_2 représente H,
 -OH ou - OR_9 , R_3 représente H, R_9 , - CO_2R_9 ou - $CO-NH-R_{10}$ ou
 R_2 et R_3 forment ensemble un groupe -O-CO-, les R_4 et R_5 ,
 identiques ou différents, représentent H ou R_9 , R_9
 représentant un groupe alkyle linéaire ou ramifié
 10 comportant de 1 à 20 atomes de carbone, R_{10} représentant
 R_9 ou $-(CH_2)_a-NH-(CH_2)_b-NH_2$ avec a et b étant des entiers
 allant de 2 à 4, et leurs sels, ledit procédé
 consistant à faire réagir un composé de formule (IV)
 suivante :



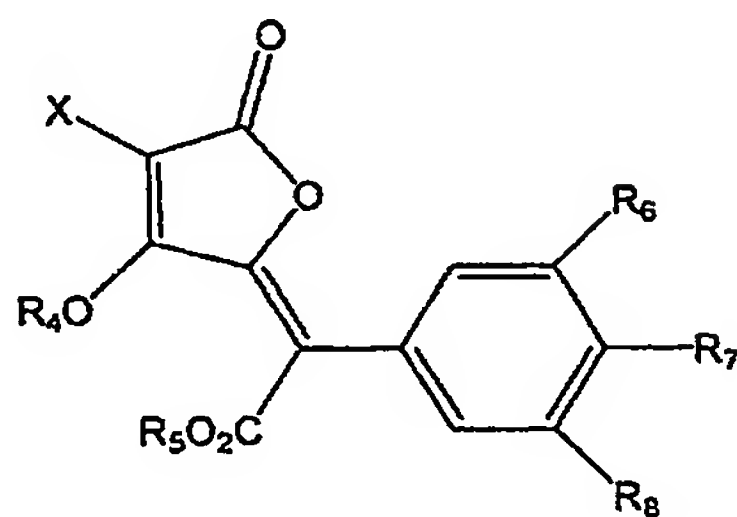
(IV)

15

dans lequel les R_1 , R_2 et R_3 ont la même définition que
 celle donnée précédemment, les R_{11} , R_{12} représentent -
 $B(OR_{13})(OR_{14})$ ou $-Sn(R_{15})_3$, les R_{13} et R_{14} , identiques ou

différents, représentent H ou un groupe alkyle de 1 à 7 atomes de carbone ou les R_{13} et R_{14} forment ensemble un groupe alkylène linéaire ou ramifié, R_{15} représente un groupe méthyle ou butyle,

5 avec un composé de formule (V) suivante :



(V)

les R_4 , R_5 , R_6 , R_7 et R_8 répondant à la même définition que celle donnée précédemment et X étant un groupe
10 partant, ladite réaction s'effectuant en présence d'une base, d'un catalyseur à base de platine ou palladium et étant suivie éventuellement d'une étape de traitement destinée à obtenir les sels correspondants.

Lorsque R_{13} et R_{14} forment ensemble un groupe linéaire
15 ou ramifié, ce groupe comprend, par exemple, de 2 à 3 atomes de carbone, tel que les groupes $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}(\text{Ph})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{Ph})-$, Ph représentant un groupement phényle.

20 De préférence, le groupe partant X est choisi parmi le groupe comprenant les halogènes tels que F, Cl, Br, I, le triflate $-\text{O}-\text{SO}_2\text{CF}_3$.

Selon l'invention, le catalyseur à base de platine ou palladium est choisi de manière à obtenir
25 une réaction de couplage entre le composé de formule (IV) et le composé de formule (V). De préférence, ce

catalyseur est un complexe de platine ou palladium, tel que le dichlorobis(triphénylphosphine)palladium $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, le tétrakis(triphénylphosphine)palladium $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$.

5 Selon l'invention, la base utilisée dans le cadre de ce procédé est une base choisie, par exemple, parmi NaOH , $\text{Ba}(\text{OH})_2$, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , K_3PO_4 , CH_3COONa , CH_3COOK , CH_3ONa , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{ONa}$, les amines telles que la triéthylamine.

10

 L'éventuelle étape destinée à obtenir les sels adéquats consiste, une fois le produit de formule (I) obtenu, à traiter ce produit, par exemple par une base minérale. Ainsi, lorsque les R_5 représentent H, un traitement par une solution d'hydroxyde de potassium permet obtenir le sel de potassium correspondant, qui n'est autre qu'un dicarboxylate de potassium.

15 On note que le procédé selon l'invention peut comporter éventuellement des étapes de protection des fonctions sensibles aux conditions réactionnelles, ces fonctions étant ensuite déprotégées en fin dudit procédé.

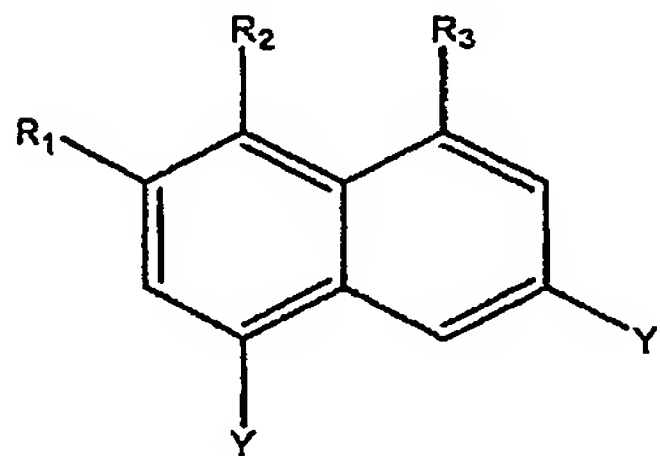
25 De manière plus détaillée, le procédé de préparation des composés de formule (I) consiste, tout d'abord, à mélanger les réactifs répondant aux formules (IV) et (V) avec le catalyseur adéquat, dans un solvant aprotique, par exemple le tétrahydrofurane (THF), sous atmosphère de gaz inerte. Ensuite, après

30 homogénéisation du mélange réactionnel, on introduit une base, par exemple, du bicarbonate de sodium. Le

mélange réactionnel est ensuite porté à reflux sous agitation vigoureuse pendant une durée adéquate (c'est-à-dire la durée nécessaire à l'obtention du composé de formule (I), l'avancement de la réaction pouvant être suivi par des techniques classiques telles que la chromatographie sur couche mince). Le mélange réactionnel est alors traité par ajout d'eau. La phase aqueuse est extraite avec un solvant organique, par exemple du dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées puis concentrées. Le produit obtenu est finalement purifié par des techniques classiques telles que la chromatographie sur colonne.

Le procédé de préparation des composés conformes à l'invention met en jeu des composés de formule (IV) et (V), qui peuvent être disponibles commercialement ou préparés avant la mise en œuvre du procédé de l'invention

Ainsi, le composé de formule (IV), avec R_{11} et R_{12} représentant $-B(OR_{13})(OR_{14})$, peut être obtenu en faisant réagir un composé dérivé du naphthalène de formule (VI) :

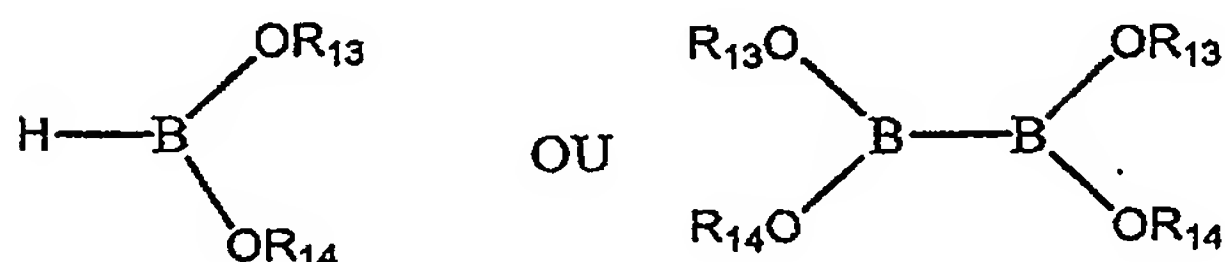


(VI)

25

les R_1 , R_2 et R_3 ayant la même définition que celle donnée précédemment et les Y identiques ou différents

étant des groupes partants choisis, par exemple, parmi les halogènes tels que le fluor, chlore, brome, iode, le triflate $-O-SO_2-CF_3$, avec un composé boré de formules :

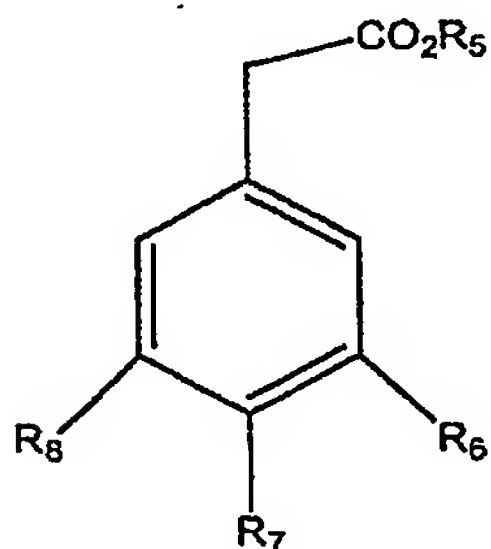


5

R_{13} et R_{14} ayant la même signification que celle donnée ci-dessus, ladite réaction s'effectuant en présence d'une base et d'un catalyseur à base de platine ou de palladium tel que le 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène dichloropalladium ou $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, dppf signifiant le 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène.

Le composé de formule (V) peut être obtenu par un procédé comprenant la succession d'étapes suivantes :

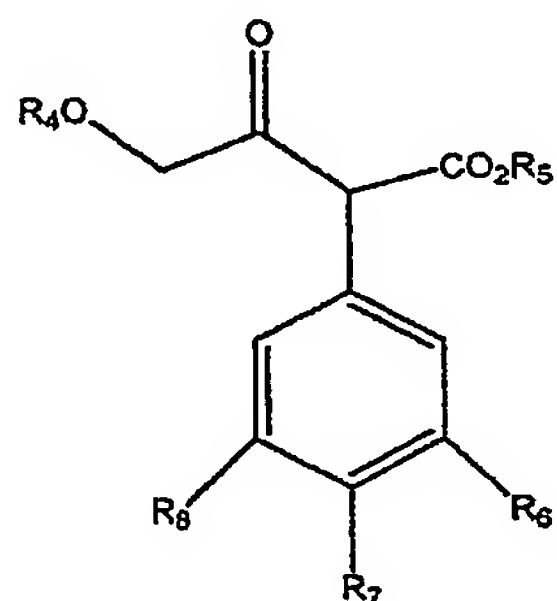
a) réaction d'un phénylacétate de formule (VII) suivante :



20

(VII)

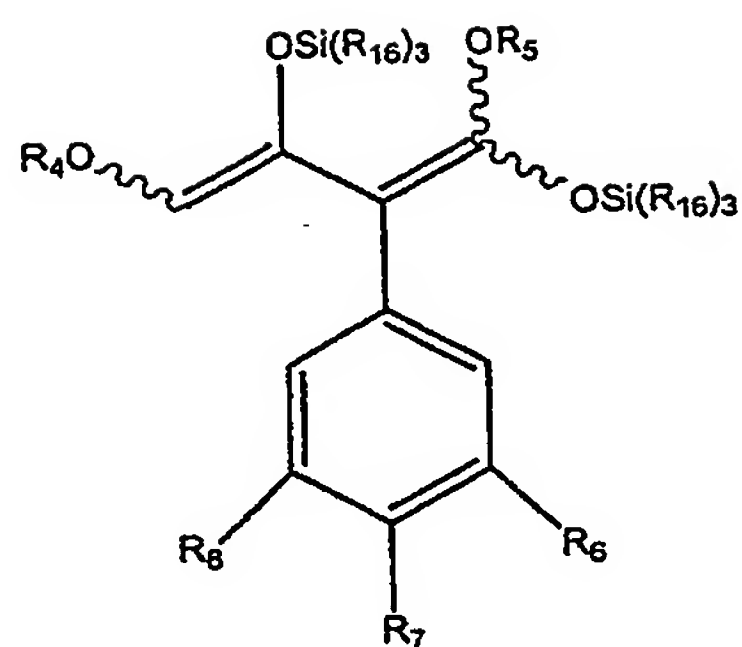
les R_5 , R_6 , R_7 et R_8 ayant la même définition que celle donnée précédemment, en milieu basique, avec un α -alcoxyacétate d'alkyle de formule $R_4O-CH_2-CO-OAlk$, R_4 répondant à la même définition que celle donnée précédemment, le groupement Alk étant un groupement alkyle linéaire ou ramifié comportant de 1 à 20 atomes de carbone, pour former un composé de formule (VIII) suivante :



10

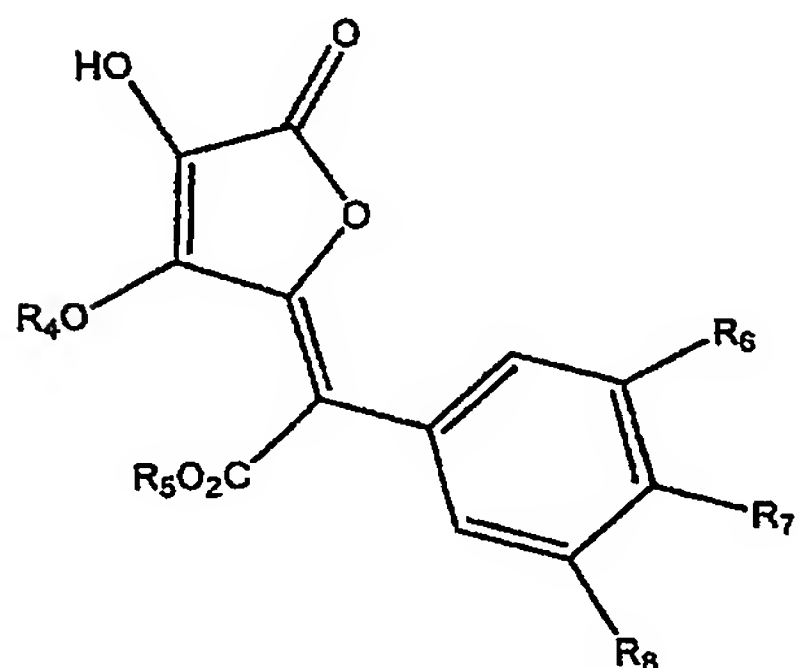
(VIII)

b) réaction du composé (VIII), en milieu basique avec un composé silylé de formule $(R_{16})_3SiHal$, R_{16} étant un groupe alkyle linéaire ou ramifié comportant de 1 à 4 atomes de carbone, Hal étant un groupe halogène, tel que F, Cl, Br, I afin d'obtenir un composé disilylé de formule (IX) :



(IX)

c) réaction de cyclisation du composé (IX) avec le
 5 chlorure d'oxalyle $(ClCO)_2$, pour former le composé de
 formule (X) :



(X)

10 d) réaction du composé (X) avec un réactif apte à
 former avec le $-OH$ du cycle lactone un groupe partant X
 afin d'obtenir le composé de formule (V).

A titre d'exemples, ce groupe partant X
 peut être choisi parmi les groupes de formule $-O-SO_2-CF_3$
 15 ou $-O-SO_2-(CF_2)_n-CF_3$ avec n étant un entier allant de 1
 à 8.

On note que les composés comportant dans les formules ci-dessus, des liaisons symbolisées par :



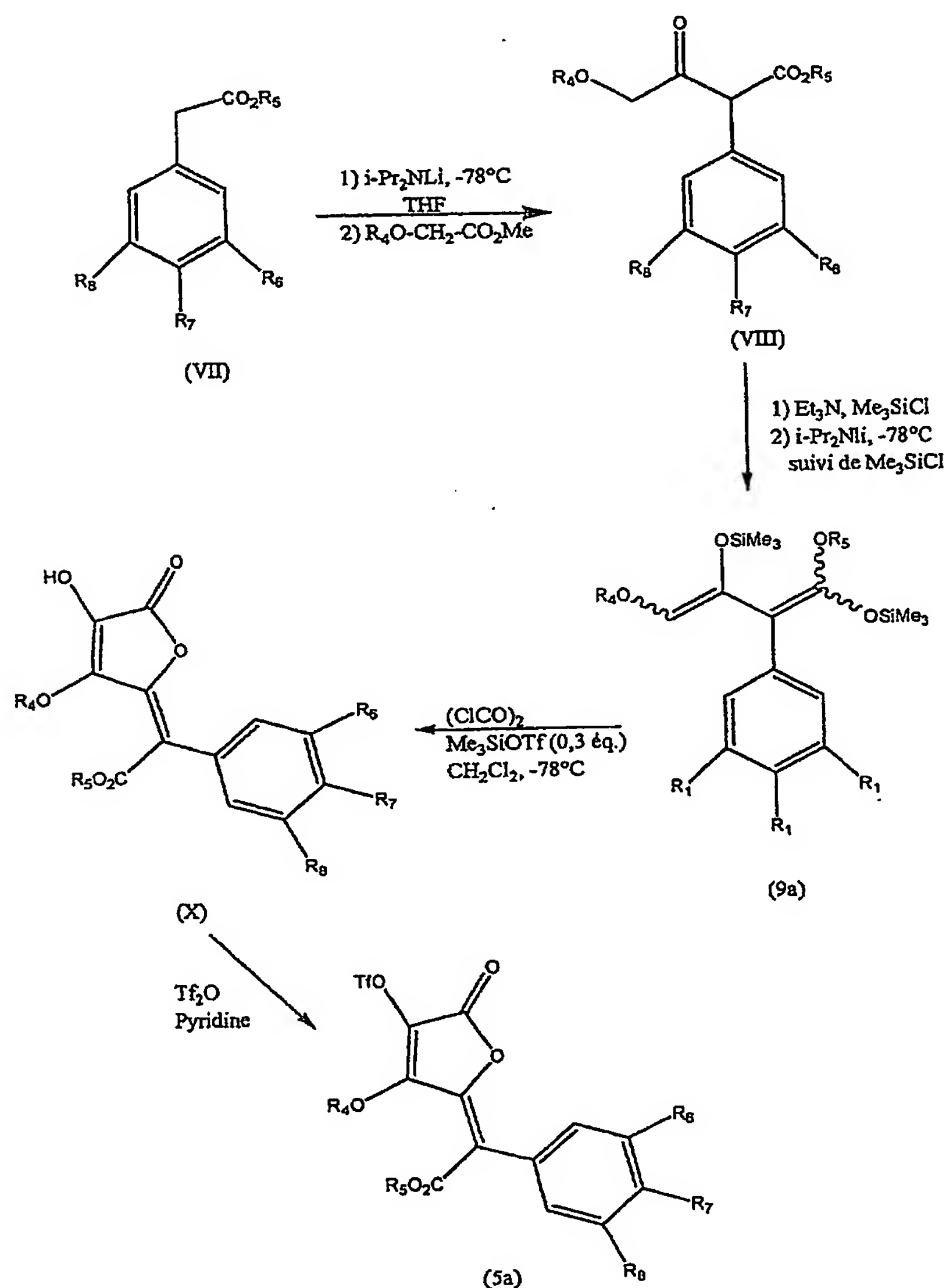
peuvent être utilisés dans le cadre de ce procédé sous leurs différentes formes isomères.

Ainsi, dans l'étape a), la réaction s'effectue dans un milieu basique, ce milieu étant destiné à déprotoner le groupement $-CH_2-$ situé en position α du groupement $-CO_2R_5$ du composé (VII). Ce milieu basique peut être par exemple une solution de diisopropylamidure de lithium (ou LDA). L'espèce réactive ainsi formée peut se condenser avec l' α -alcoxyacétate d'alkyle pour donner le produit (VIII).

Les étapes b) et c), qui consistent à synthétiser un composé 1,3-bis(trialkylsiloxyl)-1,3-butadiène (IX), suivi d'une cyclisation sont adaptées des travaux de Langer, tels que ceux explicités dans la publication « Domino Reaction of 1,3-bis(trimethylsilyloxy)-1,3-dienes with Oxalyl Chloride : General and Stereoselective Synthesis of γ -Alkylidenebutenolides » P.Langer et al., Chem.Eur.J.2000, 6, N°7, 3204-3214 [6].

Enfin, l'étape d) peut s'envisager selon tout type de réactions à la portée de l'homme de l'art, lesdites réactions permettant de convertir le groupement $-OH$ en groupement réactif tel qu'un triflate ou un fluoroalkylsulfonate $-SO_2-(CF_2)_n-CF_3$ avec n étant un entier allant de 1 à 8.

A titre d'exemple, lorsque le groupe partant X est un groupe triflate (symbolisé par OTf), le composé faisant partie des composés de formule (V), référencé 5a, peut être synthétisé selon le schéma réactionnel particulier suivant :



Selon ce schéma de synthèse particulier, le triflate (5a) est préparé à partir de l'alcool

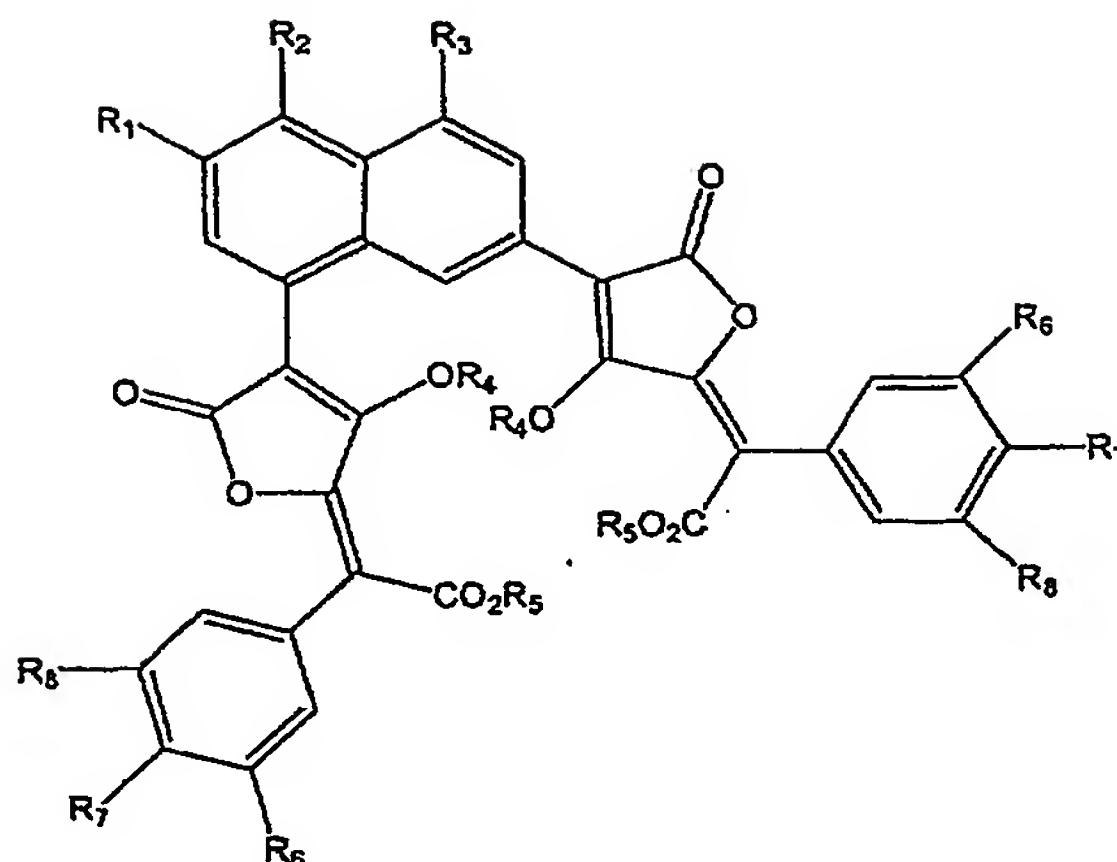
correspondant (X) par traitement avec l'anhydride triflique (Tf_2O), en présence d'une base telle que la pyridine. L'alcool (X) provient de la réaction d'un 1,3-bis(triméthylsiloxy)-1,3-butadiène (9a)

5 convenablement substitué avec le chlorure d'oxalyde, catalysée par du triflate de méthyle. Cette réaction de cyclisation, ainsi que la préparation du 1,3-bis(triméthylsiloxy)-1,3-butadiène (9a) sont adaptés des travaux de Langer, tels que ceux mentionnés ci-
10 dessus. Le β -cétoester (VIII) précurseur du 1,3-bis(triméthylsiloxy)-1,3-butadiène (9a) est obtenu par réaction de l'énolate lithié formé à partir du phénylacétate correspondant (VII) avec un α -alcoxyacétate de méthyle.

15

Les composés selon la présente invention peuvent être utilisés en particulier pour leur activité antioxydante.

Ainsi, la présente invention a également
20 pour objet des agents antioxydants de formule (I) suivante :

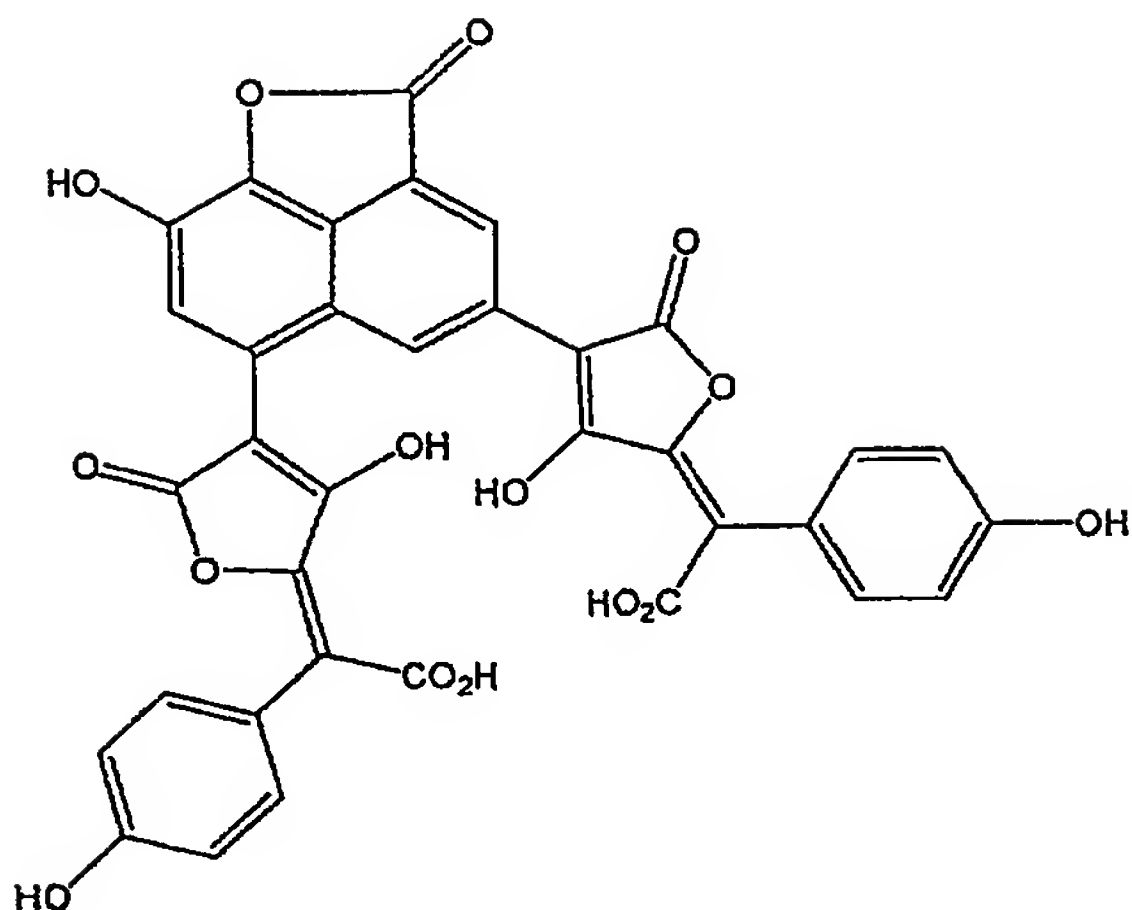


(I)

dans laquelle les R_1 , R_6 , R_7 et R_8 , identiques ou
 différents, représentent H, -OH ou OR_9 , R_2 représente H,
 5 -OH ou $-OR_9$, R_3 représente H, R_9 , $-CO_2R_9$ ou $-CO-NHR_{10}$, ou
 R_2 et R_3 forment ensemble un groupe $-O-CO-$, les R_4 et R_5 ,
 identiques ou différents, représentent H ou R_9 , R_9
 représentant un groupe alkyle linéaire ou ramifié
 comportant de 1 à 20 atomes de carbone, R_{10} représentant
 10 R_9 ou $-(CH_2)_a-NH-(CH_2)_b-NH_2$ avec a et b étant des entiers
 allant de 2 à 4, et leurs sels.

Lorsque R_2 et R_3 forment ensemble $-O-CO-$,
 l'agent antioxydant présente une structure chimique
 15 identique à celle du composé de formule (II) définie
 ci-dessus.

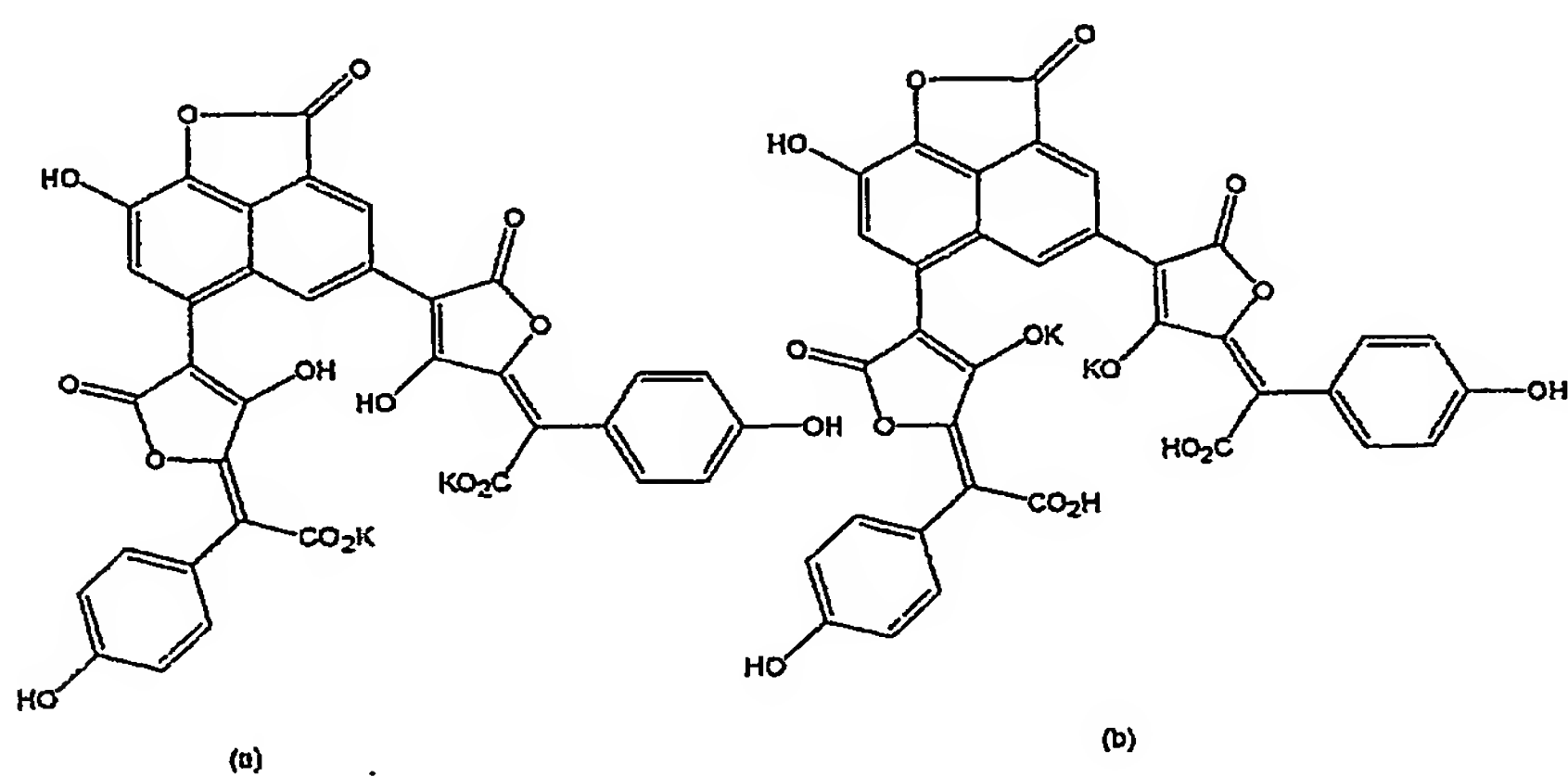
Parmi ces agents de formule (II), on peut
 citer l'agent connu sous la terminologie de norbadione
 A, pour laquelle les R_1 et R_7 représentent -OH, les R_4 ,
 20 R_5 , R_6 et R_8 représentent H. La norbadione A peut être
 représentée par la formule (XI) suivante :



(XI)

On peut citer également, parmi les agents
 5 antioxydants selon l'invention, la norbadione A sous
 forme de disel potassique, qui peut être ainsi
 représentée par la formule (XII) suivante (présentant
 deux formes (a) et (b)) :

10



(XII)

La norbadione A est un produit naturel, qui a été extrait à ce jour de deux espèces de champignons. Elle constitue l'un des pigments du chapeau du bolet bai (*Xerocomus badius*), qui est une espèce comestible très appréciée, tel que cela est décrit dans l'article « Pigments from the cap cuticle of the Bay Boletus », Angew.Chem.Int.Ed.Engl.23(1984),n°6 [4]. On la trouve également dans le pisolithe des sables (*Pisolithus tinctorius*), comme l'indique l'article intitulé « A naphtalenoid pulvinic acid derivative from the Fungus *Pisolithus Tinctorius* », Phytochemistry, vol 24, n°6, pp 1351-1354, 1985 [5].

La norbadione A est extraite de ces champignons sous forme de disel de potassium (formule XII) et peut être convertie en le diacide correspondant (formule XI) par traitement avec une solution d'acide chlorhydrique.

Grâce à leurs propriétés antioxydantes particulièrement efficaces, ces agents antioxydants de formule (I) peuvent entrer dans des compositions pharmaceutiques, comprenant au moins un des agents antioxydants selon l'invention et un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

On entend par véhicule pharmaceutiquement acceptable un matériel, qui peut être administré à un individu en même temps que l'agent antioxydant et qui ne comporte pas d'effet biologique indésirable.

Ces compositions peuvent être utilisées pour le traitement des maladies découlant d'un stress oxydant.

Ainsi, ces compositions pharmaceutiques comprenant les agents selon l'invention peuvent être utilisées pour le traitement de maladies inflammatoires, en particulier les maladies se traduisant, en réaction à un allergisant, par la production de cytokines.

Par exemple, des compositions pharmaceutiques comprenant de la norbadiolone sous forme de diacide (formule XI) ou de diol (formule XII) contribuent, de façon dose-dépendante à diminuer la production de cytokines TNF- α et IL-10 d'un hôte infecté par un allergisant tel qu'un liposaccharide, ce qui montre que les agents antioxydants, selon la présente invention, présentent une activité anti-inflammatoire.

Ces compositions pharmaceutiques peuvent être également utilisées pour assurer un effet protecteur de cellules vis-à-vis d'une apoptose consécutive à une accumulation de radicaux libres au sein desdites cellules.

Ainsi, ces compositions peuvent être utilisées pour le maintien en survie de cellules soumises à un rayonnement ionisant induisant la production de radicaux libres.

De ce fait, ces compositions sont aptes à contrer les effets d'un rayonnement ionisant ou d'un rayonnement ultra-violet envers des cellules soumises audit rayonnement, du fait que les agents antioxydants selon la présente invention incorporés dans ces

compositions captent les radicaux formés par action dudit rayonnement sur ces cellules.

Ces compositions peuvent également être utilisées pour le maintien en survie de cellules saines
5 soumises à l'action de médicaments induisant la production de radicaux libres.

De ce fait, ces compositions peuvent atténuer la cytotoxicité de médicaments, engendrant par leurs effets secondaires, un stress oxydant.

10 De plus amples détails concernant l'activité de ces compositions incorporant des agents selon l'invention tels que mentionnés ci-dessus seront explicités dans la partie détaillée de la description.

15 La présente invention a également pour objet des compositions cosmétiques incorporant au moins un agent antioxydant selon l'invention, ladite composition comprenant, en outre un véhicule cosmétiquement acceptable.

20 Ces compositions cosmétiques peuvent se présenter sous différentes formes, telles que des crèmes, huiles..., destinées à un usage topique cutané, le rôle des agents antioxydants étant de piéger les radicaux libres au niveau de la surface cutanée sur
25 laquelle est appliquée la composition cosmétique. Les compositions selon l'invention contribuent ainsi à ralentir le processus de vieillissement cutané, engendré notamment par l'accumulation de radicaux libres.

Enfin, la présente invention a pour objet des compositions alimentaires, comprenant en tant qu'additifs au moins un agent antioxydant selon l'invention. Les agents antioxydants selon la présente invention peuvent être utilisés, en particulier, en tant qu'additifs dans des compositions alimentaires aptes à produire facilement des radicaux libres, tels que les huiles, le beurre.

Des agents antioxydants particulièrement efficaces pouvant entrer dans les compositions pharmaceutiques, cosmétiques ou alimentaires, correspondent aux agents de formule (XI) ou (XII), tel que définis ci-dessus.

15

D'autres avantages et caractéristiques de la présente invention apparaîtront encore à la lecture de la description qui suit, donnée à titre illustratif et non limitatif en référence aux dessins annexés.

20

Brève description des dessins.

- les figures 1, 2 et 3 sont des graphiques illustrant l'activité antioxydante de la norbadione A sous forme de disel potassique vis-à-vis d'antioxydants classiques par suivi de la dégradation de la thymidine soumise à un stress oxydant de nature radiative (rayons γ émis par le ^{137}Cs sur la figure 1 ou rayons UV sur la figure 2) ou chimique (figure 3) ;

30

- les figures 4 et 5 sont des graphiques illustrant l'effet antiinflammatoire de la norbadione A sous forme de diacide (figures 4) ou de disel potassique (figures 5) par mesure de la production de certaines cytokines par des cellules soumises à un allergisant ;
- la figure 6 est un graphique illustrant l'activité protectrice de la norbadione A sous forme de diacide ou de disel vis-à-vis de cellules soumises à un rayonnement ionisant ;
- la figure 7 est un graphique illustrant l'activité protectrice de la norbadione A sous forme de diacide ou de disel vis-à-vis de cellules soumises à l'action du cisplatine ;
- la figure 8 est un graphique qui représente la contraction vasculaire d'anneaux d'aorte de rat C(g) (g signifiant gramme) en fonction de la concentration en pyrrogallol [Pyr] (μM), en l'absence de norbadione A et en présence de norbadione A 100 μM ;
- la figure 9 est un graphique représentant le taux de relaxation vasculaire des anneaux R(%) en fonction de la concentration en Sin-1 [Sin-1] (μM) en l'absence de norbadione A et en présence de norbadione A 100 μM).

EXPOSE DETAILLE DE L'INVENTION

Les exemples 1 à 5 illustrent les propriétés de la norbadione A sous forme de diacide ou de disel, découlant de leur activité antioxydantes.

L'exemple 6 illustre un exemple de synthèse totale d'un composé de formule (III) présentant également une activité antioxydante.

5 Exemple 1. Evaluation de l'activité antioxydante de la norbadione A.

10 L'évaluation de l'activité antioxydante du disel potassique de la norbadione A a été effectuée par un test de criblage *in vitro*.

Ce test est basé sur le suivi de la dégradation de la thymidine soumise à différents stress oxydants en présence de différents agents antioxydants, qui sont la norbadione A sous forme de disel potassique
15 (intitulée Nor-B sur les figures 1 à 3) conforme à l'invention, et les agents antioxydants suivants : quercétine (1), fisétine (2), myricétine (3), catéchine (4), 7-hydroxy-4-méthyl-8-nitrocoumarine (5), Trolox (6) sur les figures 1 à 3.

20 En présence d'un antioxydant, la thymidine est protégée de manière plus ou moins efficace selon la nature dudit antioxydant. L'efficacité de l'antioxydant est quantifiée en dosant la thymidine restante (quantifiée en % en ordonnée du graphique) à l'aide
25 d'un dosage immunoenzymatique, du type ELISA dit « par compétition ». Ce dosage ELISA consiste à réaliser une compétition de liaison à un anticorps monoclonal spécifique de la thymidine fixé sur une phase solide, entre la thymidine restante à la fin du test et la
30 thymidine marquée par une enzyme (l'acétylcholine estérase). Après lavage, l'enzyme fixée est quantifiée

par détection colorimétrique à l'aide du diacide 5,5'-dithio-bis(2-nitrobenzoïque) (dit réactif d'Ellman) et en présence d'acétylcholine.

Trois séries de tests ont été mises en œuvre :

- une première série consistant à doser la thymidine restante suite à une irradiation gamma (pendant 3H30) induite par du césium 137, ladite thymidine étant présente en début de test à une concentration de 15 μM avec une concentration d'antioxydant de 12 μM (figure 1);

- une deuxième série consistant à doser la thymidine restante suite à une irradiation ultraviolette à 254 nm ($1,75\text{J}/\text{cm}^2$ en présence de H_2O_2 5mM, ladite thymidine étant présente en début de test à une concentration de 70 μM avec une concentration d'antioxydant de 100 μM (figure 2) ;

- une troisième série consistant à doser la thymidine restante soumise à un stress chimique oxydant (réactif de Fenton $\text{FeSO}_4/\text{EDTA}$ 0,35mM en présence de H_2O_2 35mM), ladite thymidine étant présente en début de test à une concentration de 70 μM avec une concentration d'antioxydant de 20 μM (figure 3).

Les résultats de ces tests sont regroupés respectivement, pour la première série sur la figure 1, pour la deuxième série sur la figure 2, pour la troisième série sur la figure 3.

Les figures 1 à 3 montrent explicitement que la norbadione A présente le meilleur pouvoir antioxydant (ce dernier étant quantifié par la mesure du pourcentage de thymidine restante après action du

stress oxydant, % représenté en ordonnée des graphiques des figures 1 à 3) par comparaison, par exemple, avec la quercétine (1) issue du thé ou du vin réputée pour sa propriété antioxydante puissante et par comparaisons avec les autres agents antioxydants classiques (2), (3), (4), (5) et (6).

10 EXEMPLE 2. Evaluation du pouvoir anti-inflammatoire de la norbadiione.

Dans cet exemple, on démontre l'effet biologique antiinflammatoire induit par l'activité antioxydante de la norbadiione A sous forme de diacide ou de disel potassique, en détectant les cytokines produites par des cellules de type monocytes lors d'un traitement par un liposaccharide allergisant. Ce liposaccharide est une endotoxine située sur la membrane externe des bactéries Gram-négatives. En particulier, il stimule la production de cytokines pro-inflammatoires par les cellules mononucléaires (monocytes, macrophages) de l'hôte infecté.

Si en présence du produit à tester, une modification de la production des cytokines est mise en évidence, on en déduit que le produit présente un activité anti-inflammatoire.

Ce test est effectué de la façon suivante. Des cellules sanguines humaines de donneurs sains (dites PBMC pour 'peripheral blood mononuclear cells') sont incubées avec la norbadiione A ou B à des

concentrations croissantes (de 10^{-8} M à 10^{-5} M) avec ou activation simultanée par le lipopolysaccharide de *Salmonella abortus equi* à la concentration de $5 \mu\text{g.mL}^{-1}$, dans des plaques de culture de 24 puits, pendant 24 heures à 37°C , dans une atmosphère humidifiée de 5% en CO_2 et 95% en air. Après incubation, le surnageant est enlevé et stocké à -20°C jusqu'à réalisation du test.

Plus précisément, la détection des cytokines présentes dans les échantillons est mesurée à l'aide d'un dosage ELISA cytométrique de type « sandwich ». Des microparticules (billes) de polystyrène (de 6 types différents, chacune étant marquée par une quantité différente de colorant fluorescent dont la longueur d'onde d'émission FL-3 est d'environ 650 nm) sont couplées à un anticorps spécifique de l'une des 2 cytokines $\text{TNF}\alpha$, IL-2, IL-10. On obtient ainsi des anticorps de type Ac-PS. Lors de l'incubation, les cytokines présentes dans l'échantillon se lient aux anticorps Ac-PS. Les cytokines capturées sont détectées à l'aide d'un test immunologique mené directement, qui utilise 2 anticorps spécifiques de chaque cytokine couplés à de la phycoérythrine qui émet à une longueur d'onde FL-2 d'environ 585 nm (Ac-PE). Après lavage de l'excès de Ac-PE, la présence des cytokines est mesurée par cytométrie en flux.

On mesure la fluorescence selon les 6 intensités de fluorescence FL-3 et selon la longueur d'onde FL-2. L'intensité de la fluorescence FL-2 permet de déterminer la quantité de chaque cytokine présente

dans l'échantillon (par comparaison avec des courbes standards.

De plus amples informations concernant cette technique sont disponibles dans l'article de Cook et al, Journal of Immunological Methods, 2001, 254, pages 109-118 [7]

Les résultats de ces tests sont regroupés sur les figures 4 à 5 qui représentent le pourcentage de réponse noté % (c'est-à-dire la quantité de cytokine observée par rapport à la quantité observée lors d'un contrôle où le produit n'a pas été ajouté) en fonction de la concentration (en nM) de norbadiione A sous forme de diacide ou de disel potassique, noté [Nor-A] ou [Nor-B] sur lesdites figures.

En présence de norbadiione sous forme de diacide (Nor-A) (figure 4), ou de norbadiione sous forme de disel potassique, (Nor-B) (figure 5), les tests ont mis en évidence une réduction significative dose-dépendante de la production de cytokines TNF- α et IL-10, ce qui prouve l'effet anti-inflammatoire de la norbadiione.

EXEMPLE 3. Evaluation de l'activité de protection des cellules par la norbadiione, lesdites cellules étant soumises à un rayonnement ionisant.

Ce test consiste à mesurer, en présence ou en l'absence de la norbadiione sous forme A sous forme de diacide ou de disel potassique, le taux de survie de cellules traitées par un rayonnement ionisant, à l'aide

d'indicateurs sélectifs de certains organites cellulaires tels que les mitochondries.

Des échantillons de norbadiolone sous forme A ou B sont ajoutés à des cultures de cellules RDM4 (lymphomes de souris AKR) à des concentrations croissantes (de 0,12 à 20 $\mu\text{g/mL}$), deux heures avant l'irradiation. Celle-ci est réalisée par exposition de plaques microtests contenant les cellules à des rayons X de 15 MV, à 8 Gy, le milieu de culture étant inchangé.

Le nombre de cellules vivantes est déterminé au sixième jour au moyen du test Uptibblue (qui consiste à mesurer l'activité mitochondriale des cellules). Le réactif Uptibblue (réazurine, encore commercialisé sous la marque ALAMAR BLUE) est un indicateur coloré d'oxydoréduction. La réazurine (bleue et non fluorescente) est réduite en résorufine (rose et fluorescente) par les cellules vivantes.

Expérimentalement, l'Uptibblue (dilué au 1/4 dans le milieu de culture) est ajouté aux cellules à raison de 20 μL par puits de 200 μL . Après une incubation de 4 heures à 37°C, on mesure la fluorescence à une longueur d'onde de 590 nm, après excitation à une longueur d'onde de 530 nm à l'aide d'un lecteur de microplaques en fluorescence (Fluorolite 1000, Dynex). L'intensité de fluorescence est proportionnelle au nombre de cellules vivantes. Elle est exprimée en « unité arbitraire de fluorescence ». Cette valeur dépend du réglage de l'appareil (notamment de la tension) et du bruit de

fond (du à la fluorescence émise par des puits ne contenant pas de cellules, mais contenant de l'Utpibblue). Cette dernière valeur est soustraite des valeurs expérimentales.

5 Les résultats de ce test sont regroupés sur la figure 6, qui représente la fluorescence observée permettant de quantifier le nombre de cellules vivantes, ladite fluorescence étant exprimée en unités arbitraires de fluorescence en ordonnée du graphique en
10 fonction de la concentration en norbadiione A sous forme de diacide ou de disel potassique, notée [Nor-A] ou [Nor-B] (en $\mu\text{g/mL}$). Sur cette figure, on constate une forte augmentation du nombre de cellules vivantes en fonction de la concentration de la norbadiione.

15 Cependant, à partir d'une concentration en norbadiione de 20 $\mu\text{g/mL}$, cette valeur diminue fortement.

On en déduit ainsi, que la nordadione, sous sa forme de disel ou de diacide, protège les cellules contre les rayonnements ionisants, de manière
20 significative et dose-dépendante.

On peut noter que, sans irradiation, la norbadiione A est sans effet sur la croissance et la viabilité des cellules RDM4, même à 20 $\mu\text{g/mL}$.

25 EXEMPLE 4. Evaluation de l'activité de protection des cellules par la norbadiione, lesdites cellules étant soumises à l'action du cisplatine.

Ce test consiste à mesurer, en présence de
30 norbadiione A sous forme de diacide ou de disel

potassique, le taux de survie de cellules traitées par le cisplatine.

Des cellules K₁ de carcinomes thyroïdiens humains sont cultivées dans des plaques microtest de 96 puits à font plat en présence d'une concentration unique (20 µg/mL) de norbadione A sous forme de diacide ou de disel potassique. Après deux heures, un agent génotoxique, le cisplatine, est ajouté au milieu de culture à des concentrations croissantes (de 12 à 100 µM). Deux jours plus tard, le nombre de cellules est déterminé au moyen du test à la sulforhodamine B (dite SRB), qui mesure la quantité de protéines cellulaires.

La sulforhodamine B (dite SRB) est un colorant anionique se fixant de façon électrostatique aux protéines cellulaires. Ce test est fréquemment utilisé pour l'évaluation des activités cytotoxiques et cytostatiques de nouvelles drogues antitumorales.

De plus amples informations concernant cette technique sont disponibles dans l'article de Papazisis et col « Optimization of the sulforhodamine B colorimetric assay », J.Immunol.Meth, 208, pages 151-158, 1997 [8].

Les résultats de ce test sont regroupés sur la figure 7, qui représente la fluorescence observée près addition de SRB (exprimée en unités arbitraires de fluorescence) en fonction de la concentration en cisplatine (en µM).

D'après cette figure, l'on peut constater que la cytotoxicité du cisplatine est très nettement atténuée par la présence de norbadione sous forme de disel(courbe a) ou de diacide (courbe b), par rapport

au cas où la cytotoxicité du cisplatine est évaluée en l'absence de norbadione (courbes c et d).

Cette activité de protection des cellules vis-à-vis du cisplatine découle de l'activité
5 antioxydante de la norbadione.

EXEMPLE 5 - Effets de la norbadione sur les anneaux d'aorte de rat.

10 Cet exemple a pour objectif de montrer l'activité antioxydante de la norbadione A sous forme de disel potassique sur les anneaux d'aorte de rat.

Ces séries de tests mettent en évidence
15 l'activité antioxydante de la norbadione A sur les anneaux d'aorte de rat.

Au cours d'une première série de tests, on soumet, dans un premier temps, des anneaux d'aorte de
20 rat, au pyrogallol, générateur de radicaux superoxydes, ces radicaux induisant une contraction des anneaux d'aorte de rat et on mesure, en l'absence de norbadione le taux de contraction de ces anneaux.

Dans un deuxième temps, on réitère les
25 mêmes opérations, dans les mêmes conditions que celles mentionnées ci-dessus, cette fois en présence de norbadione.

Les résultats sont regroupés sur la figure 8, qui représente le taux de contraction vasculaire des
30 anneaux C(g) en fonction de la concentration en pyrrogallol [Pyr] (μM), en l'absence de norbadione A

(courbe a) et en présence de norbadione A à la concentration de 100 μM (courbe b).

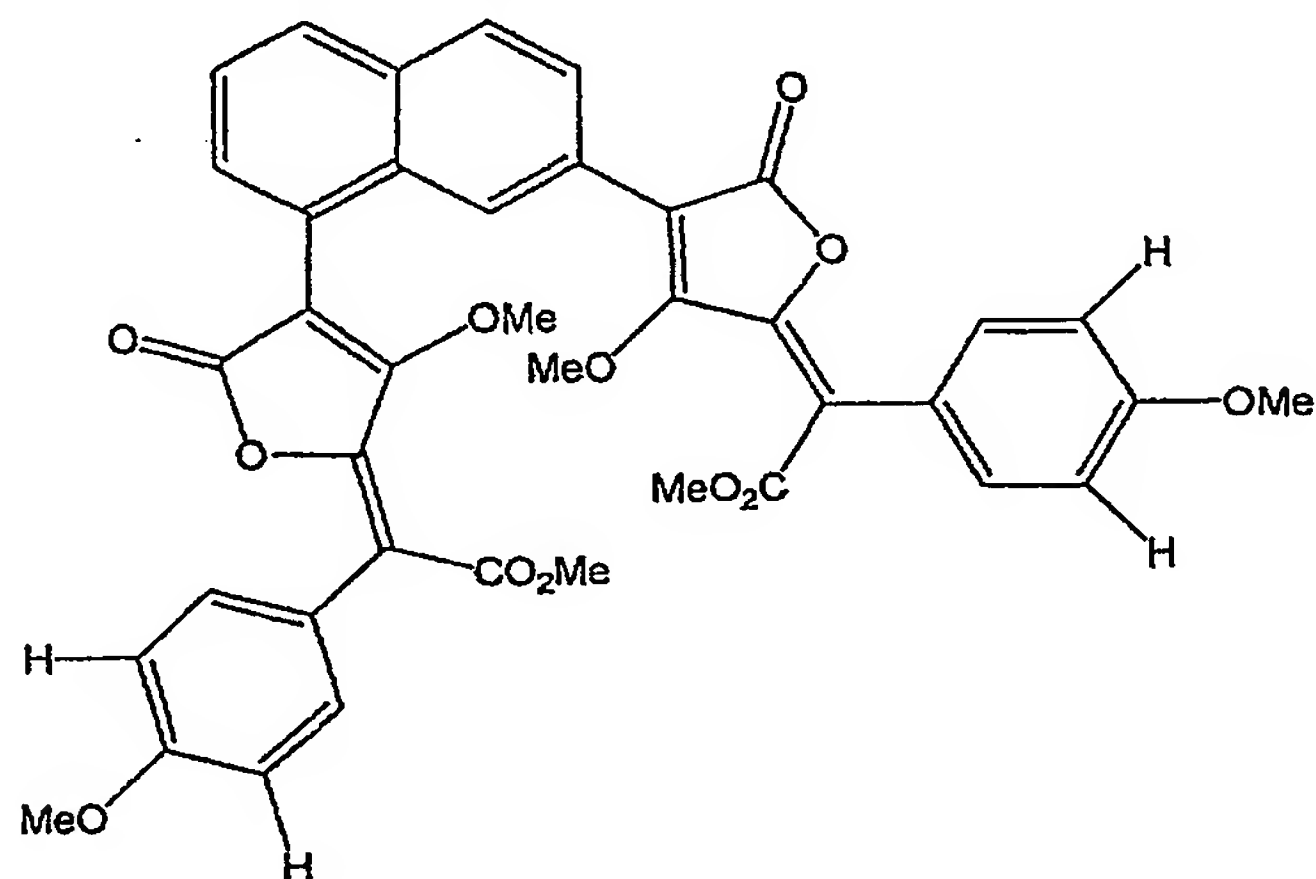
L'on constate que la courbe (a) est située au-dessus de la courbe (b), ce qui signifie que la contraction des anneaux d'aorte provoquée par le pyrogallol est supprimée en présence de norbadione A, du fait que la norbadione capte les espèces oxygénées réactives radicalaires engendrées par le pyrogallol.

10 Au cours d'une deuxième série de tests, on soumet des anneaux d'aorte de rat, au SYN-1 (3-morpholino-sydnnonimime), générateur de radicaux NO, induisant une relaxation des anneaux d'aorte de rat et on mesure le taux de relaxation de ces anneaux. En
15 présence de norbadione, on mesure, dans les mêmes conditions que celles mentionnées ci-dessus, le taux de relaxation des anneaux. Les résultats sont reportés sur la figure 9, qui représente le taux de relaxation vasculaire des anneaux R(%) en fonction de la
20 concentration en Sin-1 [Sin-1] (μM) en l'absence de norbadione A (courbe a) et en présence de norbadione A 100 μM (courbe b).

L'on constate que la courbe (a) est située
25 en-dessous de la courbe (b), ce qui signifie que la relaxation des anneaux d'aorte provoquée par le SYN-1 est amoindrie en présence de norbadione, du fait que la norbadione capte partiellement les radicaux NO.

EXEMPLE 6-Préparation du composé de formule (III)

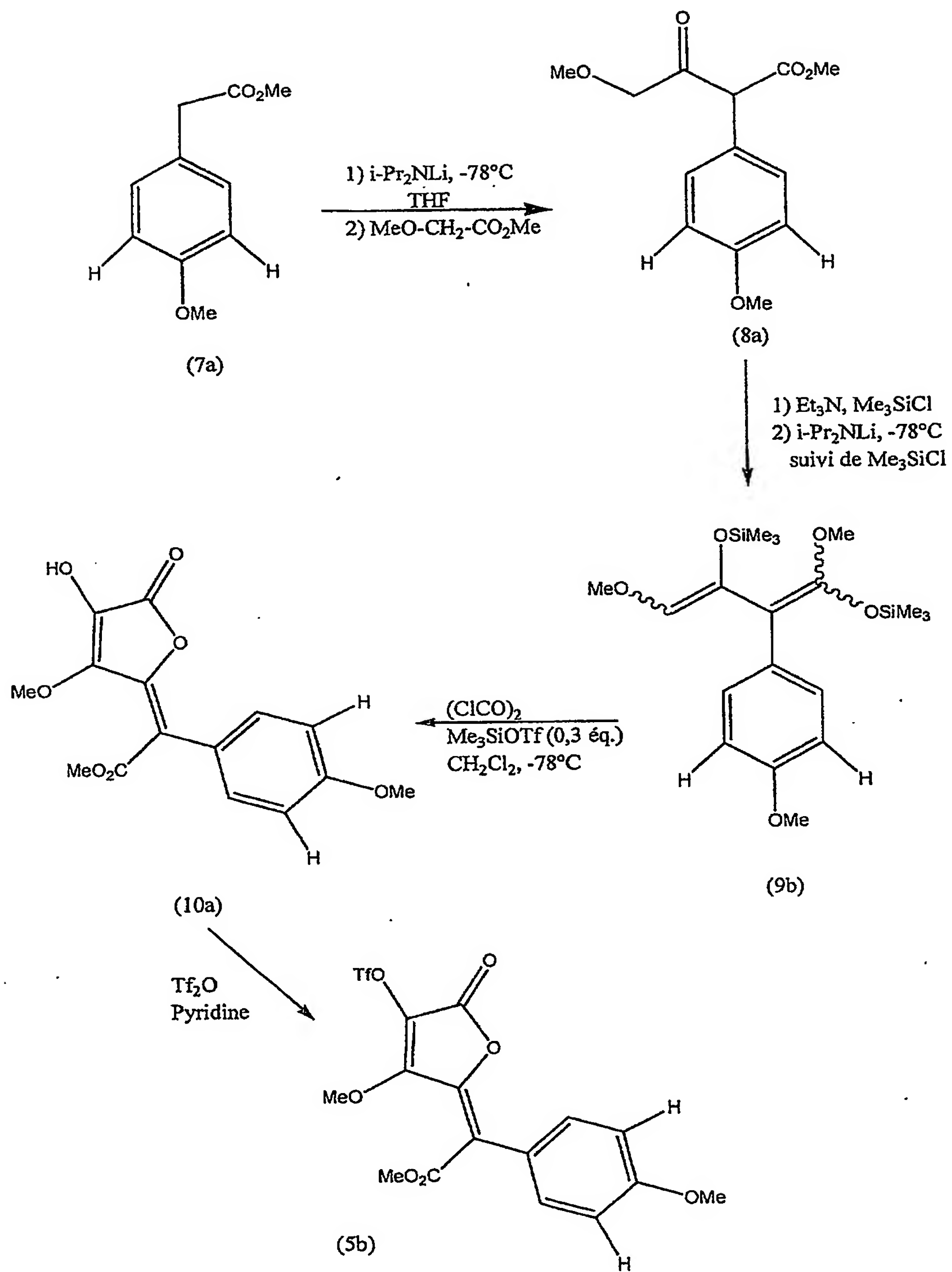
Cet exemple présente un exemple de préparation d'un composé de formule (III) :



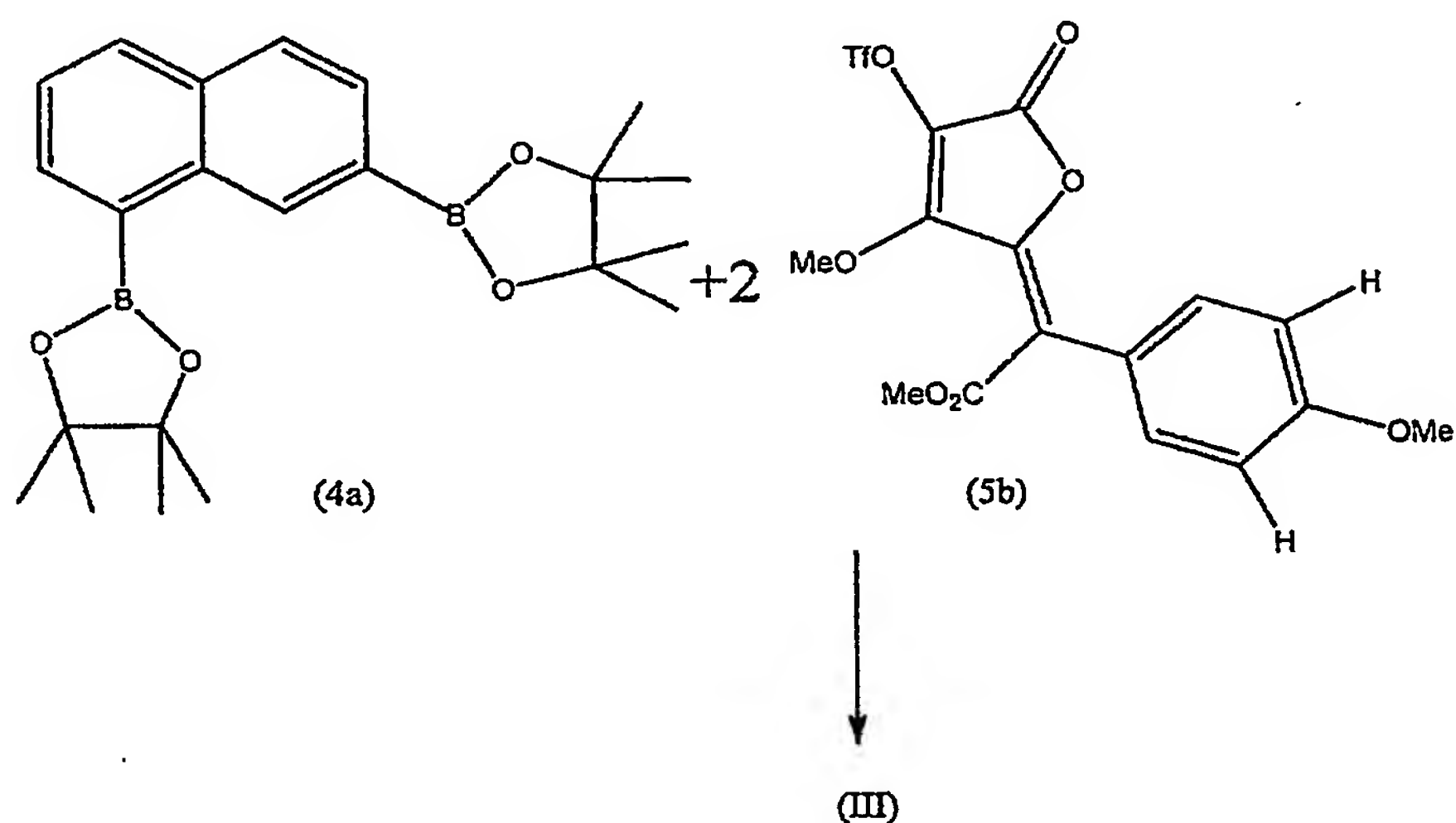
(III)

Ce composé répond à la formule (I) dans laquelle les R_1 , R_2 , R_3 , R_6 et R_8 représentent H, les R_4 et R_5 représentent $-CH_3$, les R_7 représentent $-OCH_3$.

La synthèse de ce composé correspond au schéma réactionnel suivant :



suivi d'un couplage dit « de Suzuki » pour former la molécule de formule (III), le couplage étant précédé de la synthèse du composé (4a) :



5

a) Préparation du composé (8a).

Dans un bicol de 100 mL, le 4-méthoxyphénylacétate de méthyle (7a) (4,7 mL ; 29,6 mmol ; 2éq) est dissous dans le THF (15 mL) et le mélange est refroidi vers -70°C . Une solution de diisopropylamidure de lithium 2M dans l'heptane (15 mL ; 30 mmol ; 2éq) est ajoutée goutte à goutte à la seringue et le mélange est maintenu 1 heure vers -70°C . Le méthoxyacétate de méthyle (1,5 mL ; 15 mmol ; 1 éq) est additionné à la seringue et on laisse réagir 5 heures en revenant lentement à température ambiante. Après hydrolyse par une solution saturée de chlorure d'ammonium, la phase aqueuse est extraite 3 fois au dichlorométhane, séchée sur MgSO_4 et filtrée. Après évaporation, on obtient une huile orange que l'on

chromatographie sur colonne de silice (éluant : pentane/acétate d'éthyle : 8/2). On isole ainsi 2,93 g de produit. Aspect : solide jaune, T_{fusion} : 44°C, Rendement : 77%.

5

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 3,37 (s, 3H, OMe) ; 3,75 (s, 3H, OMe) ; 3,81 (s, 3H, CO_2Me) ; 4,06 et 4,10 (AB, J_{AB} =17,1 Hz, 2H, CH_2) ; 4,90 (s, 1H, CH) ; 6,91 (d, J =8,5 Hz, 2H, Ph) ; 7,26 (d, J =8,5Hz, 2H, Ph).

10

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 52,5 ; 55,2 ; 59,3 ; 59,8 ; 69,6 ; 113,6 ; 114,2 ; 123,7 ; 130,6 ; 132,0 ; 159,5 ; 169,0 ; 202,0.

15 IR (KBr, cm^{-1}) : 1612 ; 1741 ; 2836 ; 2960 ; 3013 ; 3434.

Analyse élémentaire (%) : calculée pour $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_5$: C=61,90 ; H=6,39 ; trouvée C=62,03 ; H=6,44.

20

b) Préparation du composé (9b).

Le produit de condensation (8a) préparé ci-dessus (5,65 g ; 22,4 mmol ; 1 éq) est dissous dans le
 25 THF (47 mL) dans un ballon de 100 mL. La triéthylamine (3,7 mL ; 26,6 mmol ; 1,2 éq.) puis le chlorure de triméthylsilyle (3,7 mL ; 29 mmol ; 1,3 éq.) sont ajoutés à la seringue. On observe immédiatement la formation d'un précipité blanc. On laisse réagir une
 30 nuit à température ambiante. Après évaporation du THF, le résidu est repris dans le pentane. Le précipité

formé est filtré sur fritté puis sur millipore 5 μ m et rincé au pentane. Après évaporation, 7,28 g d'une huile orange sont obtenus.

Le dérivé monosilylé obtenu (7,27 g ; 22,4 mmol ; 1 éq.) est placé dans un ballon de 100 mL et dissous dans le THF (33 mL). Le mélange est refroidi vers -70°C. Une solution de LDA (lithium diisopropylamidure) 2M dans l'heptane (11,2 mL ; 22,4 mmol ; 1 éq.) est ajoutée goutte à goutte à la seringue et le mélange est maintenu 1 heure vers -70°C. Le chlorure de triméthylsilyle (3,4 mL ; 26,7 mmol ; 1,2 éq.) est additionné à la seringue et le mélange est ramené à la température ambiante en 3 heures. Après évaporation du THF, le résidu est repris dans le pentane et le précipité blanc formé est filtré sur fritté puis sur millipore 5 μ m. Après concentration, 8,52 g d'une huile orange sont obtenus. Rendement = 95 %. Deux isomères géométriques sont présents dans cet échantillon.

20

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 0,04 (s, 9H, OSiMe_3 isomère majoritaire) ; 0,05 (s, 9H, OSiMe_3 isomère minoritaire) ; 0,28 (s, 9H, OSiMe_3 isomère minoritaire) ; 0,30 (s, 9H, OSiMe_3 isomère majoritaire) ; 3,46 (s, 3H, OMe isomère majoritaire) ; 3,49 (s, 3H, OMe isomère minoritaire) ; 3,51 (s, 3H, OMe isomère minoritaire) ; 3,56 (s, 3H, OMe isomère majoritaire) ; 3,80 (2s, 2*3H, OMe isomère minoritaire et Ome isomère majoritaire) ; 5,62 (s, 1H, CH ismoère majoritaire) ; 5,95 (s, 1H, CH ismoère minoritaire) ; 6,83 (d, $J=8,5$ Hz, 2H, Ph) ; 7,24-7,31 (m, 2H, Ph).

30

c) Préparation du composé (10a).

Dans un tricol de 1 L, le dérivé bis-silylé
 5 (9b) préparé ci-dessus (8,52 g ; 21,4 mmol ; 1 éq.) est
 dissous dans du dichlorométhane (400 mL) et le mélange
 est refroidi vers -70°C . Le chlorure d'oxalyle (2,5
 mL ; 28,6 mmol ; 1,3 éq.) est ajouté à la seringue et
 le milieu devient orange. Une solution de triflate de
 10 triméthylsilyle (1,2 mL ; 6,6 mmol ; 0,3 éq.) dans le
 dichlorométhane (120 mL) est coulée par une ampoule à
 additionner en une heure. Le bain froid est saturé de
 carboglace pour que le milieu réactionnel revienne très
 lentement à température ambiante au cours de la nuit.
 15 Après hydrolyse par une solution saturée de NaCl, on
 extrait 3 fois avec du dichlorométhane, on sèche sur
 MgSO_4 , on filtre et on concentre. On récupère 7,95 g
 d'un solide marron. Après chromatographie sur colonne
 de silice (éluant : acétate d'éthyle/pentane : 1/1), on
 20 obtient 3,53 g de produit (5'). Aspect : solide jaune,
 $T_{\text{fusion}} = 160^{\circ}\text{C}$, Rendement = 54 %, isomère (E).

RMN ^1H (CD_3OD) : $\delta = 3,85$ (s, 3H, OMe ou CO_2Me) ; 3,87
 (s, 3H, CO_2Me ou OMe) ; 4,16 (s, 3H, OMe phényle) ;
 25 6,96-9,99 (m, 2H, Ph) ; 7,47-7,50 (m, 2H, Ph).

RMN ^{13}C (acétone- d_6) : $\delta = 52,3$; 55,2 ; 59,8 ; 113,5 ;
 114,5 ; 124,6 ; 130,6 ; 131,7 ; 139,9 ; 143,3 ; 160,4 ;
 164,5 ; 167,3.

30 IR (KBr, cm^{-1}) : 1667 ; 1731 ; 3239 ; 3295.

Analyse élémentaire (%) : calculée pour $C_{15}H_{14}O_7$:
C=58,82 ; H=4,61 ; trouvée C=59,07 ; H= 4,92.

d) Préparation du composé (5b).

5

Dans un ballon de 250 mL, l'alcool (10a) préparé ci-dessus (3,24 g ; 10,6 mmol ; 1 éq.) est mis en suspension dans le dichlorométhane (100 mL) et le mélange est refroidi vers $-70^{\circ}C$. La pyridine (2,2 mL ; 27 mmol ; 2,5 éq.) puis l'anhydride triflique (2,2 mL ; 13 mmol ; 1,2 éq.) sont ajoutés à la seringue. Après retour à température ambiante en 6 heures, le mélange est hydrolysé, lavé 3 fois à l'eau, séché sur $MgSO_4$, filtré et concentré. Après chromatographie sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane), on isole 3,14 g de triflate (VI). Aspect : solide jaune ; $T_{fusion}=93^{\circ}C$; Rendement=68%, isomère (E).

RMN 1H ($CDCl_3$) : δ = 3,85 (s, 3H, OMe) ; 3,90 (s, 3H, OMe) ; 4,29 (s, 3H, OMe) ; 6,94 (d, $J=9,2$ Hz, 2H, Ph).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : δ = 53,1 ; 55,5 ; 61,1 ; 114,6 ; 116,4 ; 120,6 ; 122,6 ; 129,4 ; 131,4 ; 135,7 ; 155,8 ; 161,3 ; 166,1.

25

Masse $[m/z(\%)]$: 456 (100) ($M+NH_4^+$) ; 439 (11) ($M+1$).

IR (KBr, cm^{-1}) : 1604 ; 1643 ; 1667 ; 1733 ; 1744 ; 1783 ; 1802 ; 2961.

30

e) Préparation du composé (4a).

5 Le bistriflate dérivé du 1,7-
 dihydroxynaphtalène (157 mg ; 0,98 mmol), le
 pinacolborane (0,44 mL ; 3 mmol); le PdCl₂ (44 mg ;
 0,06 mmol), la triéthylamine (0,84 mL ; 6 mmol) et le
 dioxane préalablement dégazé (8 mL) sont introduits
 10 dans un bicol de 50 mL et placés sous atmosphère
 d'argon. On porte à reflux pendant 2 heures sous
 agitation. Après hydrolyse par 20 mL d'eau, la phase
 aqueuse est extraite 3 fois avec du dichlorométhane.
 Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄,
 15 filtrées et concentrées. Une chromatographie sur
 colonne de silice (éluant : hexane/acétate d'éthyle :
 8/2) permet d'isoler 104 mg de dérivé boré ;
 Rendement=43%.

20 RMN ¹H (CDCl₃) : δ= 1,43 et 1,49 (2s, chacun 12H, Me) ;
 7,55 (t , 1H , J=6,7 Hz , g) ; 7,88 (m , 2H) ; 7,97
 (d , 1H , J=6,7 Hz) ; 8,09 (d , 1H , J=6,7 Hz) ; 9,31
 (s , 1H) .

25 RMN ¹³C (CDCl₃) : δ= 24,8 ; 83,6 ; 126,9 ; 128,2 ;
 125,7 ; 127,2 ; 129,8 ; 130,1 ; 130,9 ; 134,7 ; 136,0 ;
 136,5.

f) Préparation du composé final (III).

Le triflate (VI) préparé ci-dessus (214 mg ; 0,488 mmol ; 2,1 éq.), le 1,7-bis(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)naphatlène (89 mg ; 0,234 mmol ; 1 éq.), le dichlorobis(triphénylphosphine)palladium (19 mg ; 0,003 mmol ; 0,1 éq.) et 20 mL de THF préalablement dégazé sont introduits dans un bicol de 50 mL et placés sous atmosphère d'argon. Une solution aqueuse 2M de bicarbonate de sodium (4,8 mL) est ajoutée. On porte à reflux pendant 3 heures. Après hydrolyse par 30 mL d'eau, la phase aqueuse est extraite 3 fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées. Une chromatographie sur colonne de silice (éluant : hexane/acétate d'éthyle : 6/4) permet d'isoler 104 mg de composé (). Aspect : solide jaune. Rendement : 63%.

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 3,63 (s, 3H, OMe énolique) ; 3,80 (s, 3H, OMe phénolique ; 3,86 ; 3,87 ; 3,90 ; 3,92 (4s, 3H chacun, OMe phénoliques, CO_2Me) ; 6,94-6,99 (m, 4H, CHCOMe) ; 7,57-7,59 (m, 2H) ; 7,66-7,74 (m, 5H) ; 7,90 (s, 1H) ; 7,96-7,99 (m, 2H).

25

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 52,6 ; 55,2 ; 60,6 ; 61,5 ; 103,4 ; 106,5 ; 114,1 ; 116,9 ; 123,2 ; 125,9 ; 126,5 ; 127,3 ; 127,5 ; 128,7 ; 129,3 ; 130,1 ; 130,6 ; 130,7 ; 131,3 ; 133,1 ; 139,4 ; 139,5 ; 160,3 ; 163,0 ; 164,0 ; 166,8 ;

30 168,0.

Analyse élémentaire (%) : calculée pour $C_{40}H_{32}O_{12}$:
C=68,18 ; H=4,58 ; trouvée C=68,03 ; H=4,83.

5

Références citées.

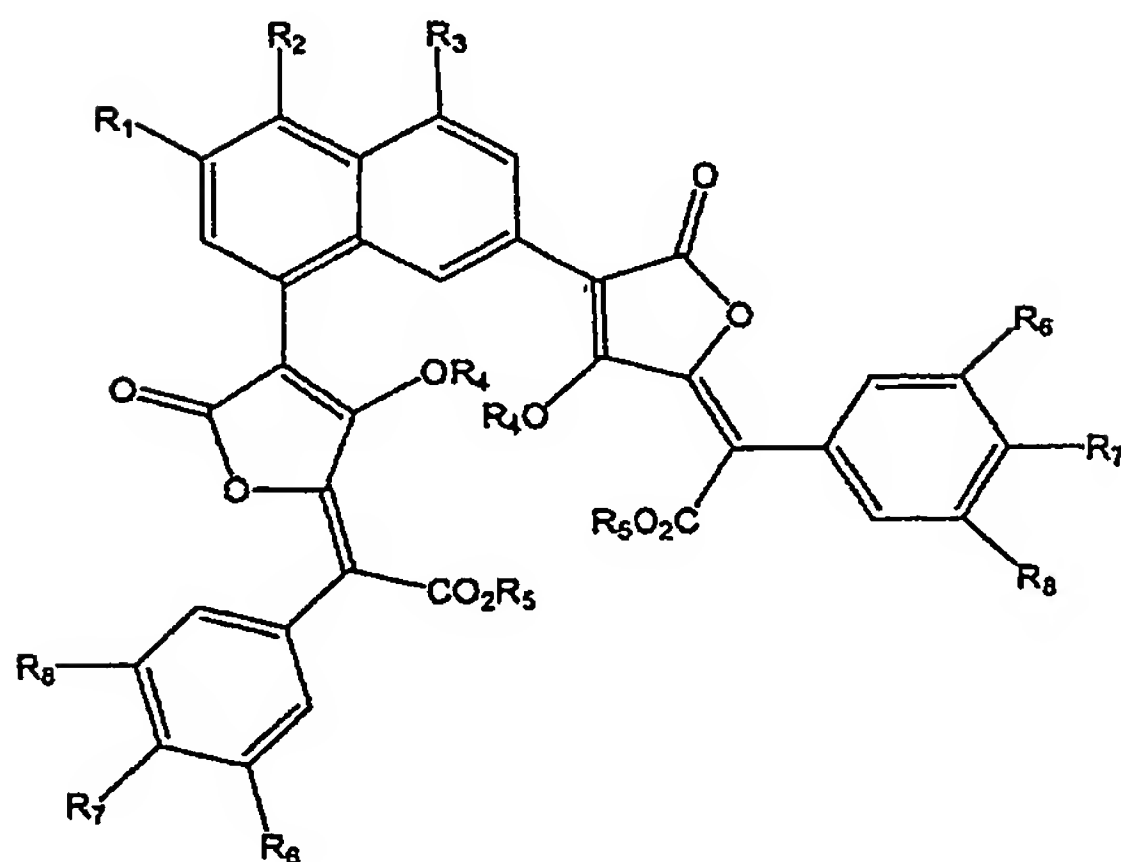
- 10 [1] M.Jang et al, « Cancer Chemoprotective Activity of Resveratrol, a natural product derived from grapes », Science 1997, 275, 218-220 ;
- [2] M.V Eberhardt et al. « Antioxydant Activity of Fresh Apples », Nature 2000, 405, 903-904 ;
- 15 [3] T.Finkel et al. « Oxydants, Oxidative Stress and the biology of ageing », Nature 2000, 408, 239-247 ;
- 20 [4] « Pigments from the cap cuticle of the Bay Boletus », Angew.Chem.Int.Ed.Engl.23(1984),n°6 ;
- [5] « A naphtalenoid pulvinic acid derivative from the Fungus Pisolithus Tinctorius », Phytochemistry, vol 24, n°6, pp 1351-1354, 1985 ;
- 25 [6] P.Langer et al., « Domino Reaction of 1,3-bis(trimethylsilyloxy)-1,3-dienes with Oxalyl Chloride : General and Stereoselective Synthesis of γ -Alkylidenebutenolides » Chem.Eur.J.2000, 6, N°7, 30 3204-3214;

[7] Cook et al, Journal of Immunological Methods, 2001,
254, pages 109-118 ;

[8] Papazisis et col « Optimization of the
5 sulforhodamine B colorimetric assay », J.Immunol.Meth,
208, pages 151-158, 1997 [8].

REVENDICATIONS

1. Composé répondant à la formule (I)
suivante :

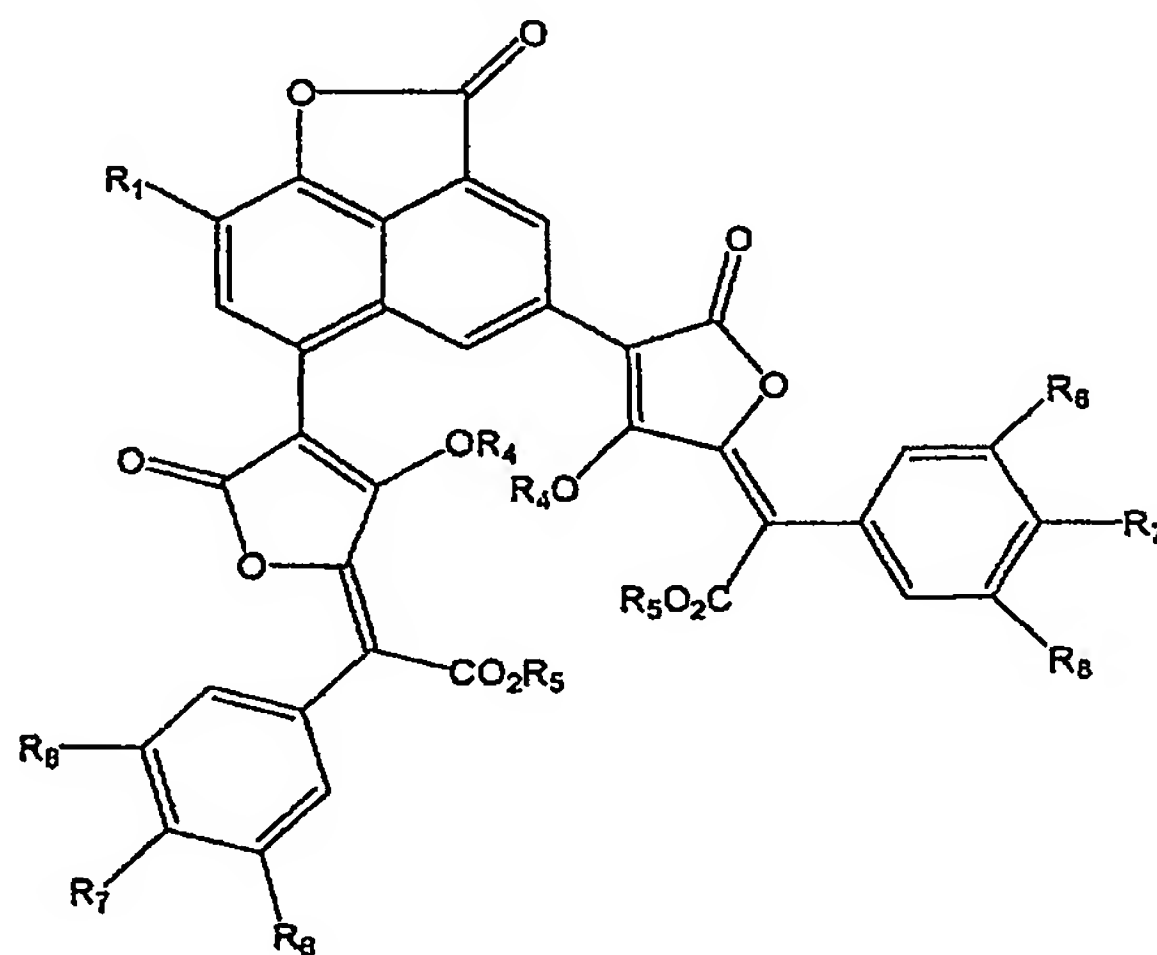


(I)

5 dans laquelle les R₁, R₆, R₇ et R₈, identiques ou différents, représentent H, -OH ou OR₉, R₂ représente H, -OH ou -OR₉, R₃ représente H, R₉, -CO₂R₉ ou -CO-NHR₁₀, ou R₂ et R₃ forment ensemble un groupe -O-CO-, les R₄ et R₅,
10 identiques ou différents, représentent H ou R₉, R₉ représentant un groupe alkyle linéaire ou ramifié comportant de 1 à 20 atomes de carbone, R₁₀ représentant R₉ ou -(CH₂)_a-NH-(CH₂)_b-NH₂, a et b étant des entiers allant de 2 à 4 et leurs sels, à l'exception du composé
15 dans lequel R₂ et R₃ forment ensemble un groupe -O-CO-, les R₄, R₅, R₆ et R₈ représentent H, les R₁ et R₇ représentent -OH et du disel de potassium correspondant à ce composé, à l'exception du composé dans lequel R₂ et R₃ forment ensemble un groupe -O-CO-, les R₁ et R₇ représentent -OCH₃, les R₄ et R₅ représentent -CH₃ et les R₆ et R₈ représentent H et à l'exception du composé
20 dans lequel les R₁, R₂ et R₇ représentent -O-CH₃, R₃

représente $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, les R_4 et R_5 représentent CH_3 et les R_6 et R_8 représentent H.

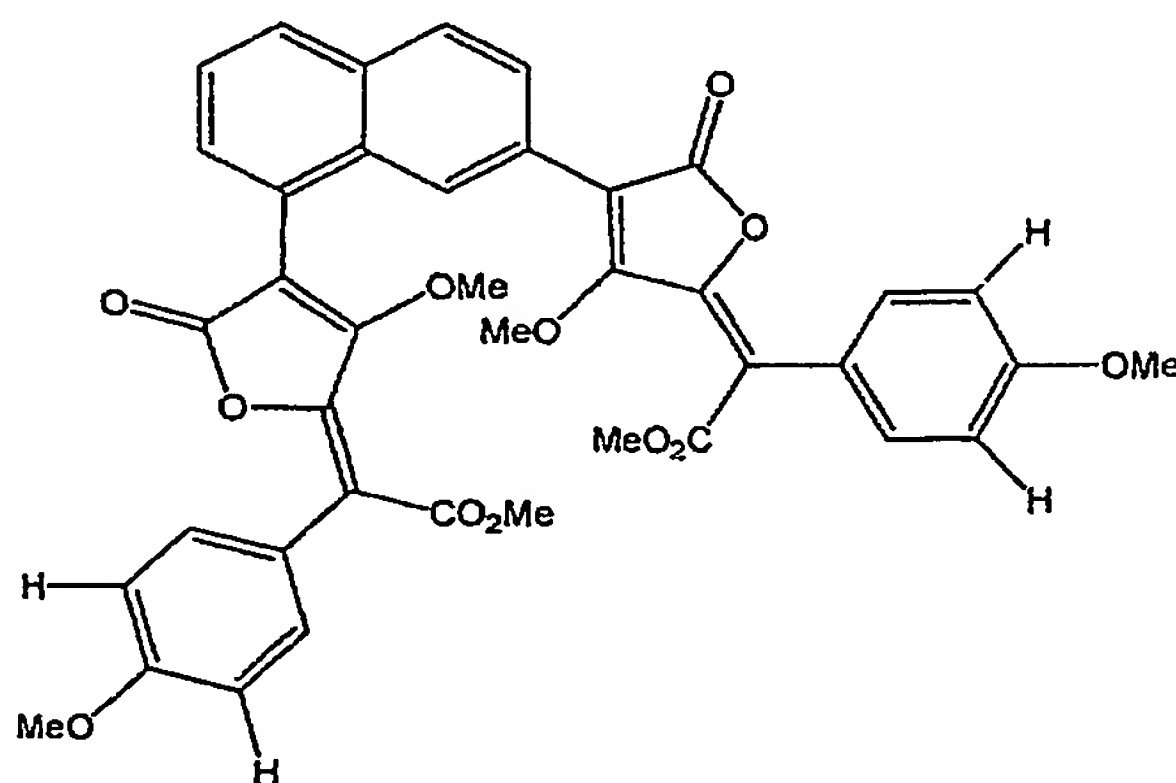
2. Composé selon la revendication 1, pour lequel R_2 et R_3 forment ensemble un groupement $-O-CO-$, ledit composé répondant à la formule (II) suivante :



(II)

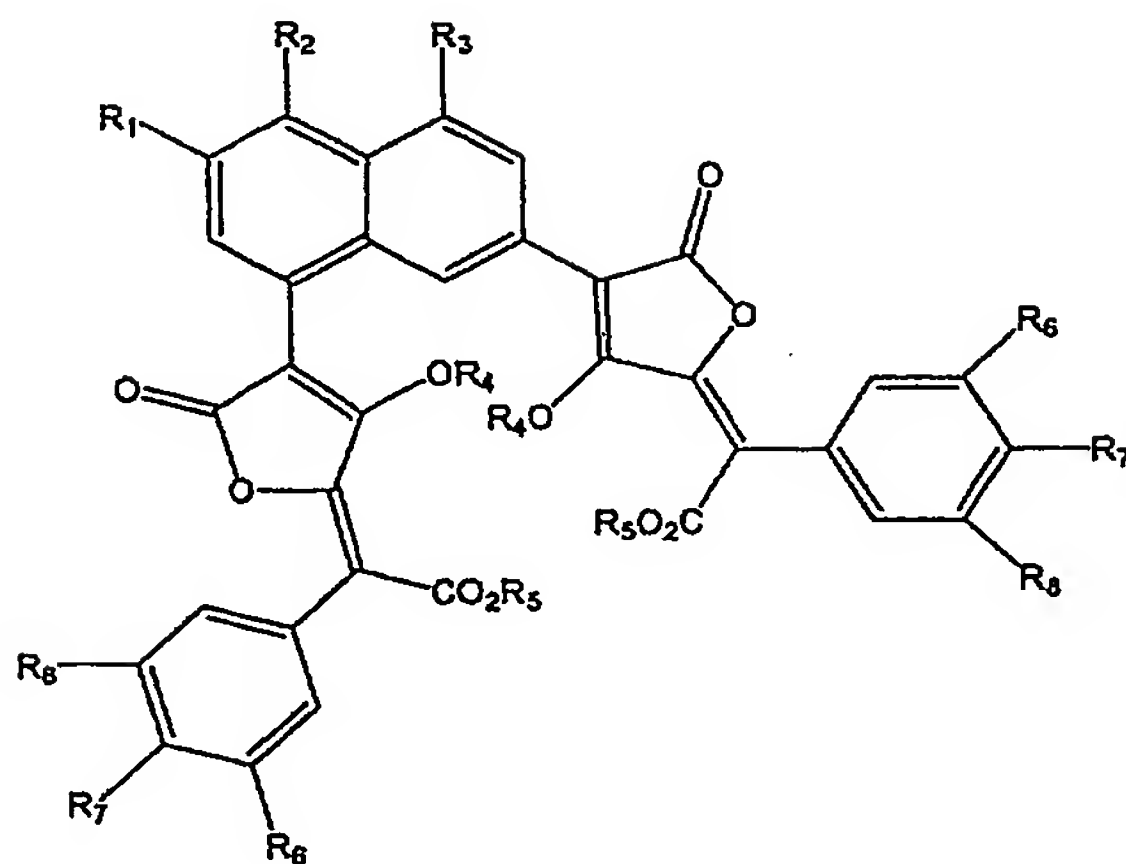
les R_1 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 et R_8 ayant la même définition que
10 celle donnée dans la revendication 1.

3. Composé répondant à la formule (III)
suivante :



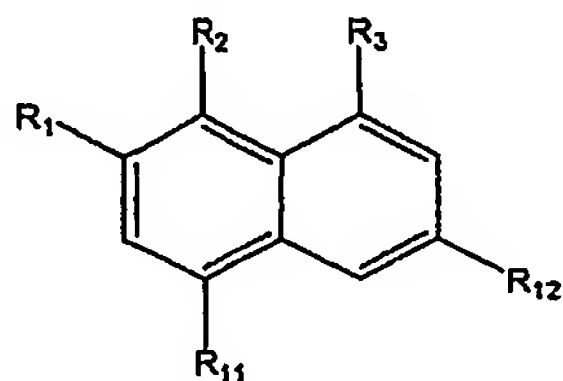
(III)

4. Procédé de préparation de composés de formule (I) suivante :



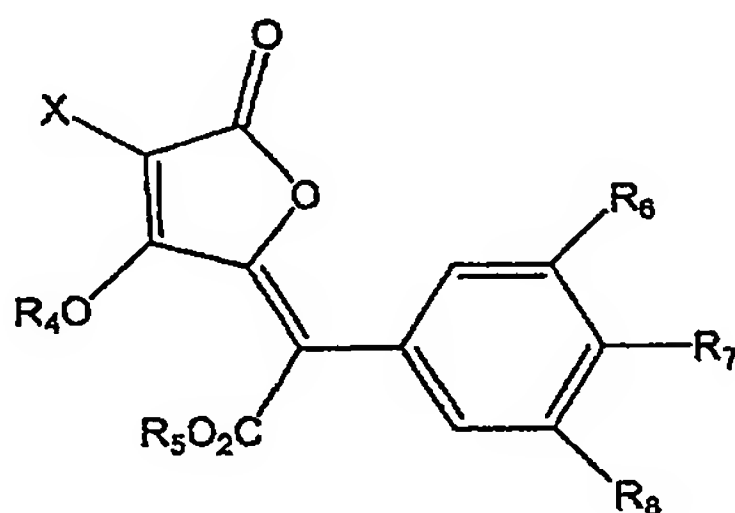
(I)

5 dans laquelle les R_1 , R_6 , R_7 et R_8 , identiques ou différents, représentent H, -OH ou OR_9 , R_2 représente H, -OH ou - OR_9 , R_3 représente H, R_9 , - CO_2R_9 ou - $CO-NH-R_{10}$ ou
 10 R_2 et R_3 forment ensemble un groupe -O-CO-, les R_4 et R_5 , identiques ou différents, représentent H ou R_9 , R_9 représentant un groupe alkyle linéaire ou ramifié comportant de 1 à 20 atomes de carbone, R_{10} représentant
 15 R_9 ou $-(CH_2)_a-NH-(CH_2)_b-NH_2$ avec a et b étant des entiers allant de 2 à 4, et leurs sels, ledit procédé consistant à faire réagir un composé de formule (IV) suivante :



(IV)

R_1 , R_2 et R_3 ayant la même définition que celle donnée dans la revendication 1, les R_{11} , R_{12} représentent -
 $B(OR_{13})(OR_{14})$ ou $-Sn(R_{15})_3$, les R_{13} et R_{14} , identiques ou
 5 atomes de carbone ou les R_{13} et R_{14} forment ensemble un
 groupe alkylène linéaire ou ramifié, R_{15} représente un
 groupe méthyle ou butyle,
 avec un composé de formule (V) suivante :



10

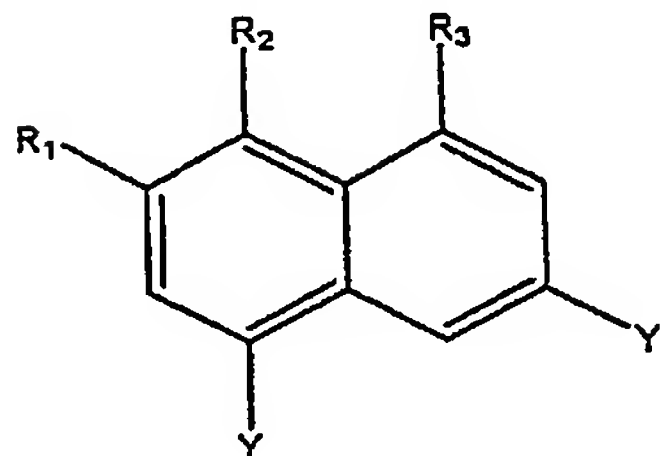
(V)

les R_4 , R_5 , R_6 , R_7 et R_8 répondant à la même définition que celle de la revendication 1 et X étant un groupe partant, ladite réaction s'effectuant en présence d'une base, d'un catalyseur à base de platine ou palladium et
 15 étant suivie éventuellement d'une étape de traitement destinée à obtenir les sels adéquats.

5. Procédé de préparation selon la revendication 4, dans lequel le catalyseur à base de
 20 platine est le dichlorobis(triphénylphosphine)palladium.

6. Procédé de préparation selon la revendication 4 ou 5, dans lequel le composé
 25 intermédiaire (IV), avec R_{11} et R_{12} représentant -

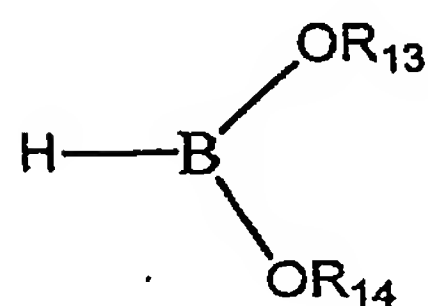
$B(OR_{13})(OR_{14})$, est préparé par réaction d'un composé dérivé du naphthalène de formule (VI) :



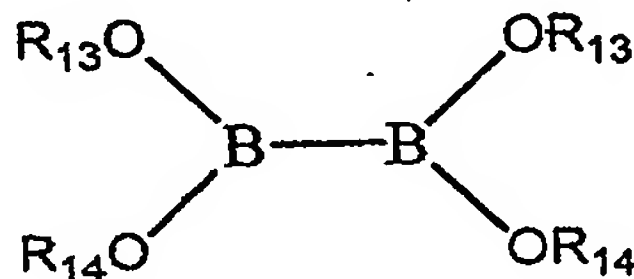
5

(VI)

les R_1 , R_2 et R_3 ayant la même définition que celle donnée dans la revendication 1 et les Y identiques ou différents étant des groupes partants choisis, par exemple, parmi les halogènes tels que le fluor, chlore, brome, iode, le triflate $-O-SO_2-CF_3$, avec un composé boré de formules :



OU



15

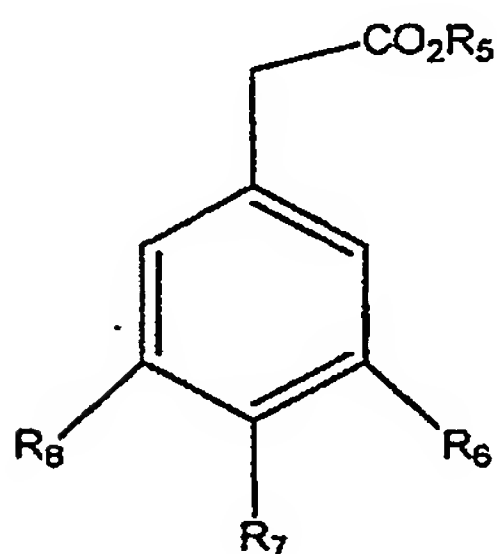
R_{13} et R_{14} ayant la même signification que celle donnée dans la revendication 4, en présence d'une base ou d'un catalyseur à base de platine ou de palladium

20

7. Procédé de préparation selon l'une quelconque des revendications 4 à 6, dans lequel le

composé intermédiaire (V) est préparé par la succession d'étapes suivantes :

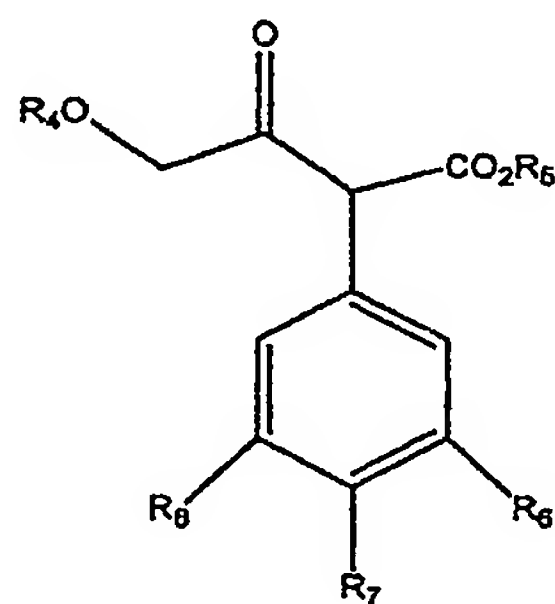
a) réaction d'un phénylacétate de formule (VII) suivante :



5

(VII)

les R_5 , R_6 , R_7 et R_8 , ayant la même définition que celle donnée dans la revendication 1, en milieu basique, avec un α -alcoxyacétate d'alkyle b de formule R_4O-CH_2-CO-
 10 $OAlk$, R_4 répondant à la même définition que celle donnée dans la revendication 1, le groupement Alk étant un groupement alkyle linéaire ou ramifié comportant de 1 à 20 atomes de carbone, pour former un composé de formule (VIII) suivante :

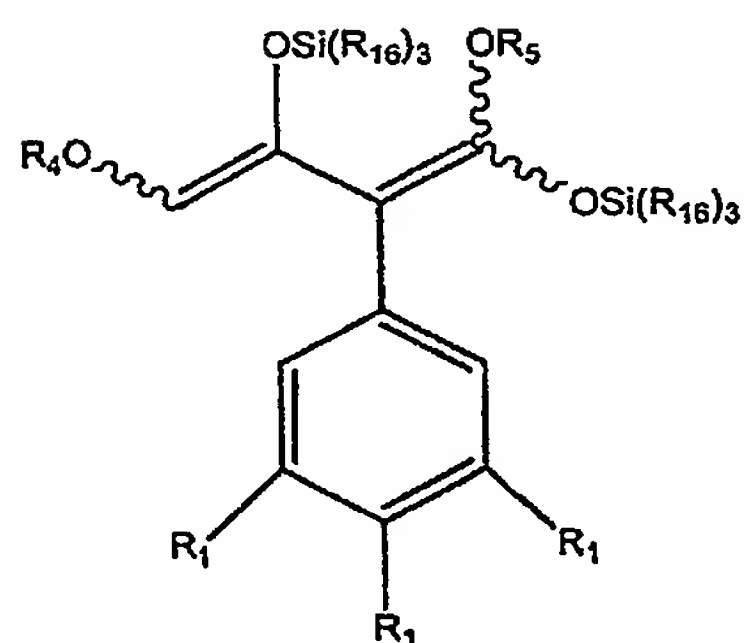


15

(VIII)

b) réaction du composé (VIII), en milieu basique avec un composé silylé de formule $(R_{16})_3SiHal$, R_{16} étant un
 20 groupe alkyle linéaire ou ramifié comportant de 1 à 4

atomes de carbone, Hal étant un groupe halogène, tel que F, Cl, Br, I afin d'obtenir un composé disilylé de formule (IX) :

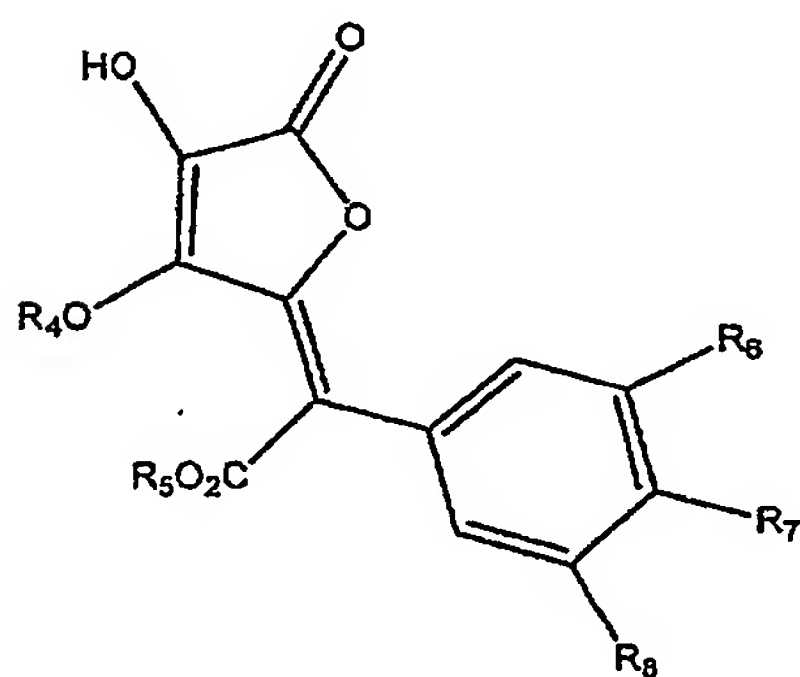


5

(IX)

c) réaction de cyclisation du composé (IX) avec le chlorure d'oxalyle $(\text{ClCO})_2$, pour former le composé de formule (X) :

10

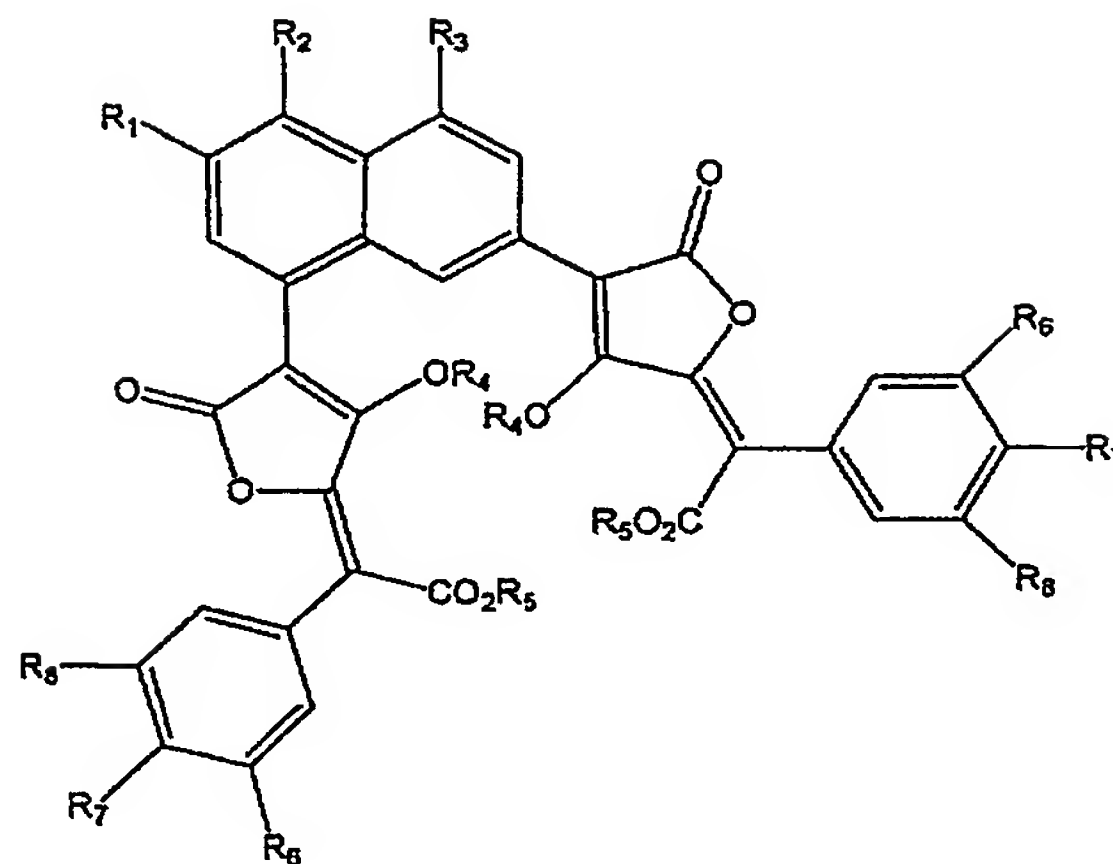


(X)

d) réaction du composé avec un réactif apte à former avec le $-\text{OH}$ du cycle lactone un groupe partant afin d'obtenir la composé de formule (V).

15

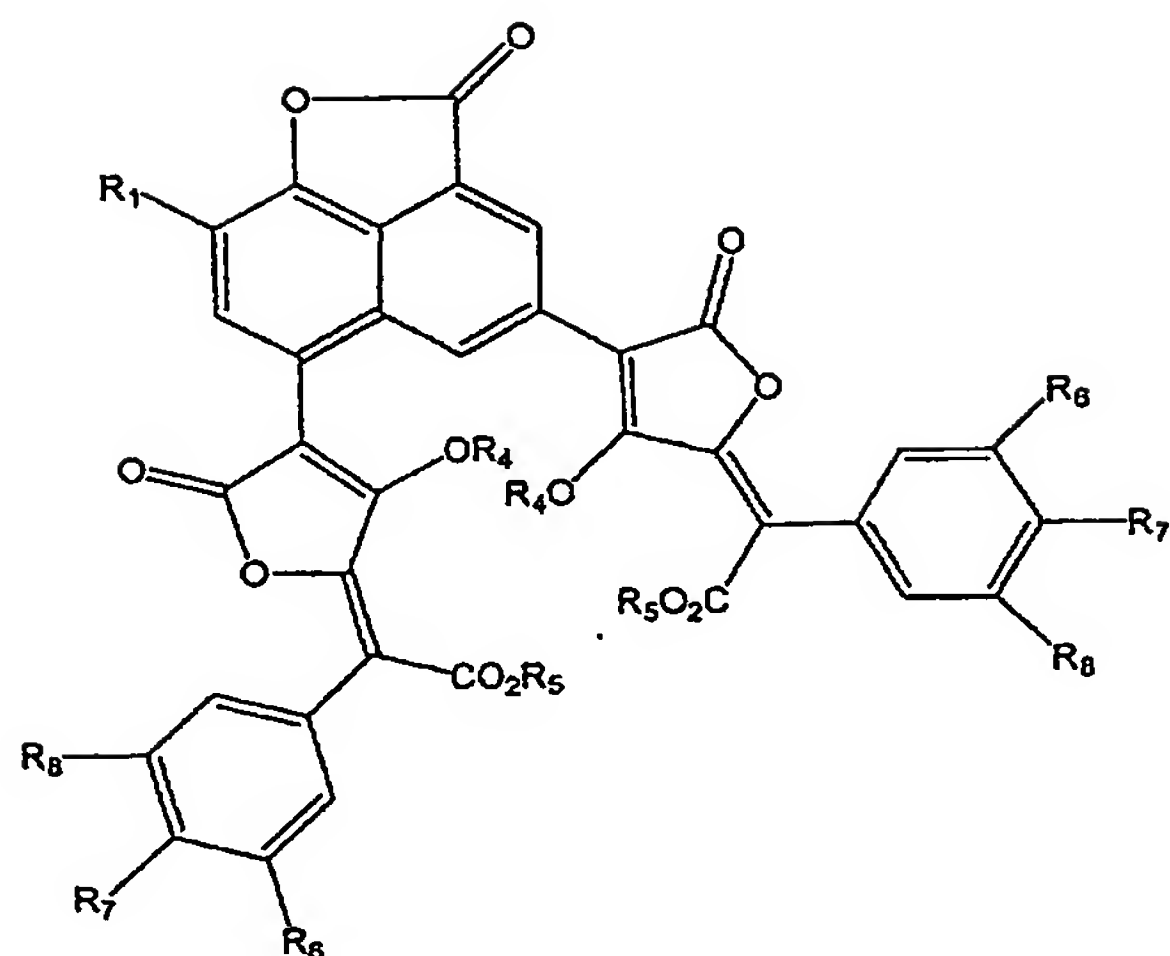
8. Agent antioxydant de formule (I) suivante :



(I)

5 dans laquelle les R_1 , R_6 , R_7 et R_8 , identiques ou différents, représentent H, -OH ou OR_9 , R_2 représente H, -OH ou - OR_9 , R_3 représente H, R_9 , - CO_2R_9 ou - $CO-NHR_{10}$, ou R_2 et R_3 forment ensemble un groupe -O-CO-, les R_4 et R_5 , identiques ou différents, représentent H ou R_9 , R_9 représentant un groupe alkyle linéaire ou ramifié comportant de 1 à 20 atomes de carbone, R_{10} représentant R_9 ou $-(CH_2)_a-NH-(CH_2)_b-NH_2$ avec a et b étant des entiers allant de 2 à 4, et leurs sels.

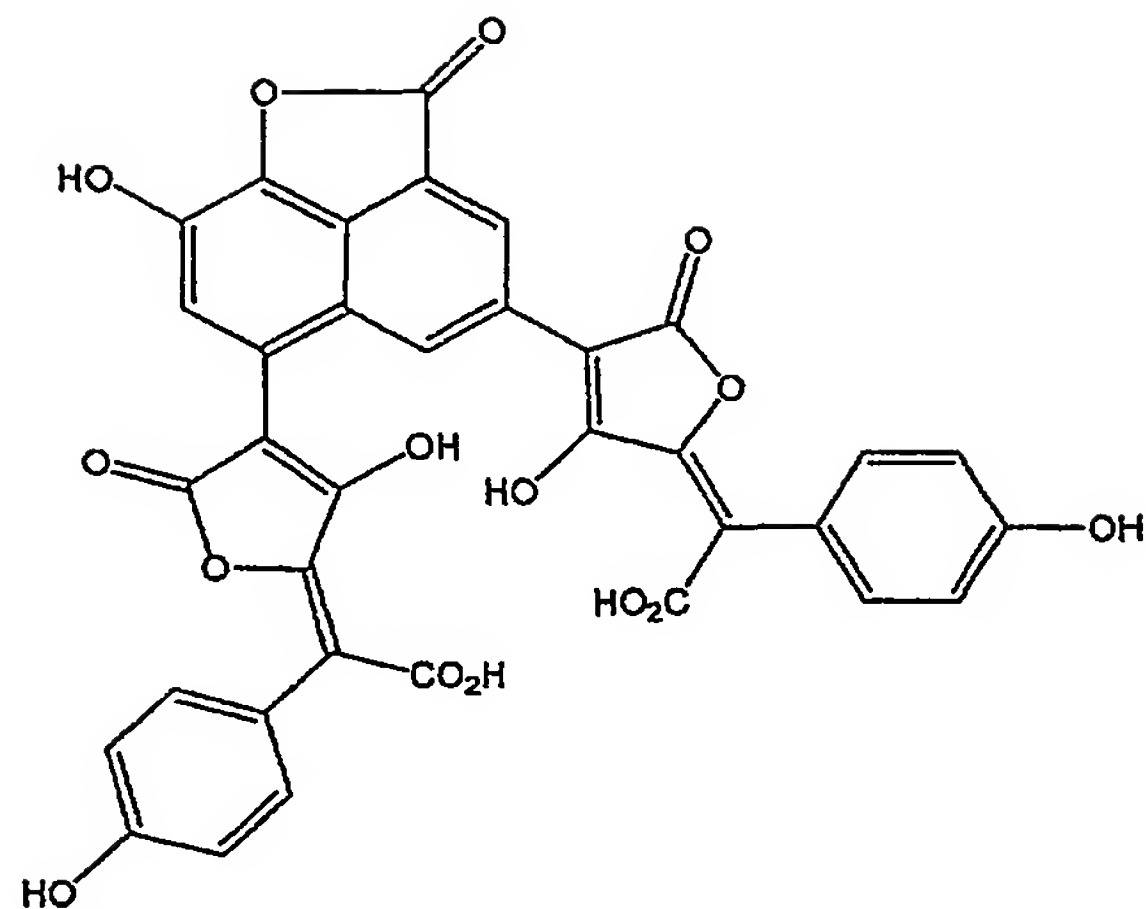
15 9. Agent antioxydant selon la revendication 8, pour lequel R_2 et R_3 forment ensemble un groupement -O-CO-, répondant à la formule (II) suivante :



(II)

5 les R_1 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 et R_8 ayant la même définition que celle donnée dans la revendication 8.

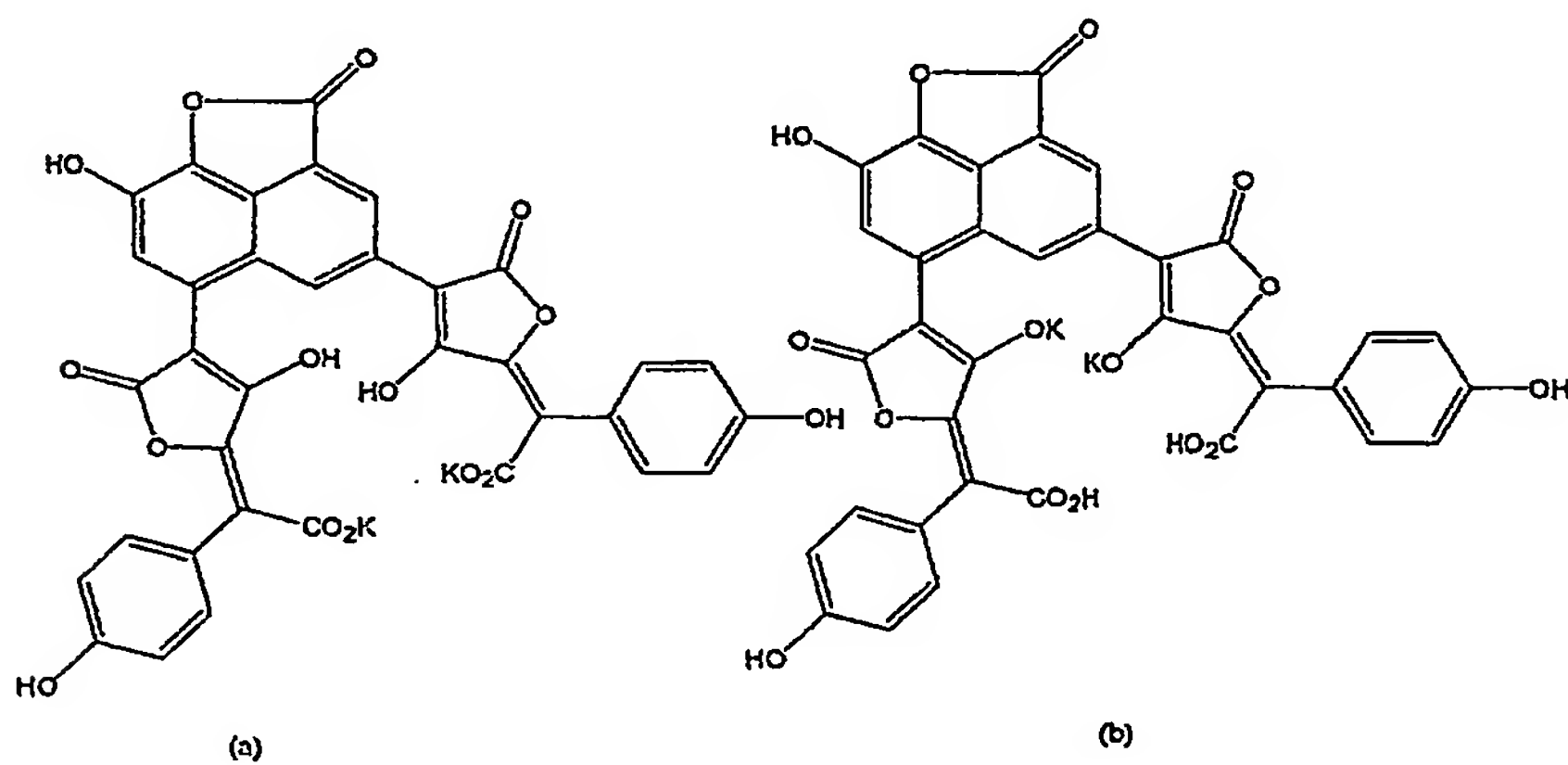
10. Agent antioxydant selon la revendication 9, dans lequel les R_4 , R_5 , R_6 et R_8 correspondent à un atome d'hydrogène, les R_1 et R_7 représentent $-OH$, ledit composé répondant à la formule (XI) suivante :



(XI)

5 11. Agent antioxydant selon la
 revendication 10, correspondant au disel potassique du
 composé de formule (XI) de la revendication 10, ledit
 disel, existant sous deux formes (a) et (b) répondant à
 la formule (XII) suivante :

10



(XII)

15

12. Composition pharmaceutique comprenant au moins un agent antioxydant selon l'une quelconque des revendications 8 à 11 et un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

13. Composition pharmaceutique selon la revendication 12, utilisable pour le traitement de maladies inflammatoires.

14. Composition pharmaceutique selon la revendication 12, utilisable pour le maintien en survie de cellules soumises à un rayonnement ionisant induisant la production de radicaux libres.

15. Composition pharmaceutique selon la revendication 12, utilisable pour le maintien en survie de cellules saines soumises à l'action de médicaments induisant la production de radicaux libres.

16. Composition cosmétique comprenant au moins un agent antioxydant selon l'une quelconque des revendications 8 à 11 et un véhicule cosmétiquement acceptable.

17. Composition alimentaire comprenant en tant qu'additifs au moins un agent antioxydant selon l'une quelconque des revendications 8 à 11.

18. Composition selon l'une quelconque des revendications 12 à 17, comprenant un agent antioxydant

de formule (XI) tel que définie dans la revendication 10.

19. Composition selon l'une quelconque des
5 revendications 12 à 17, comprenant un agent antioxydant
de formule (XII) tel que définie dans la revendication
11.

1/4

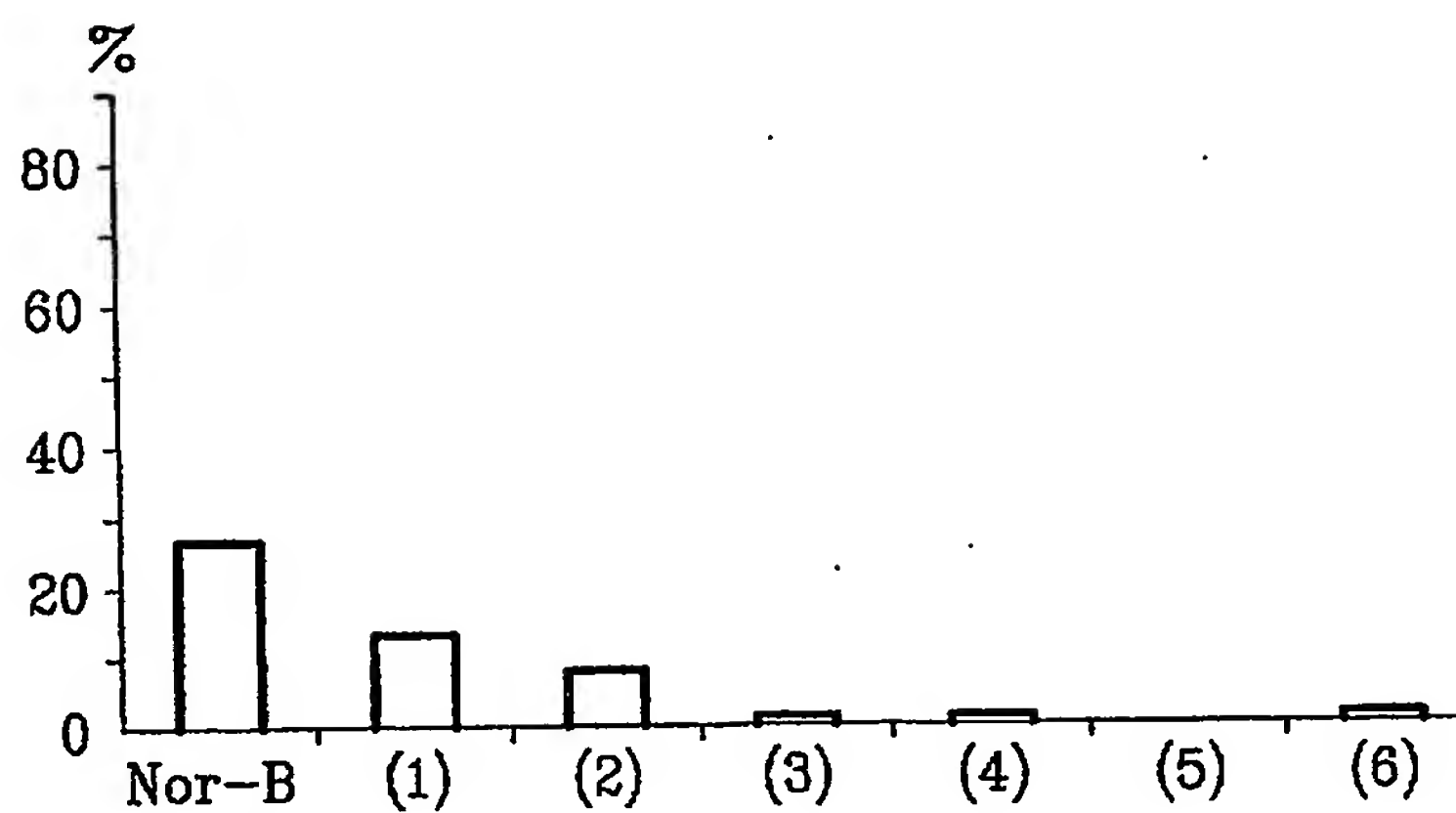


Fig. 1

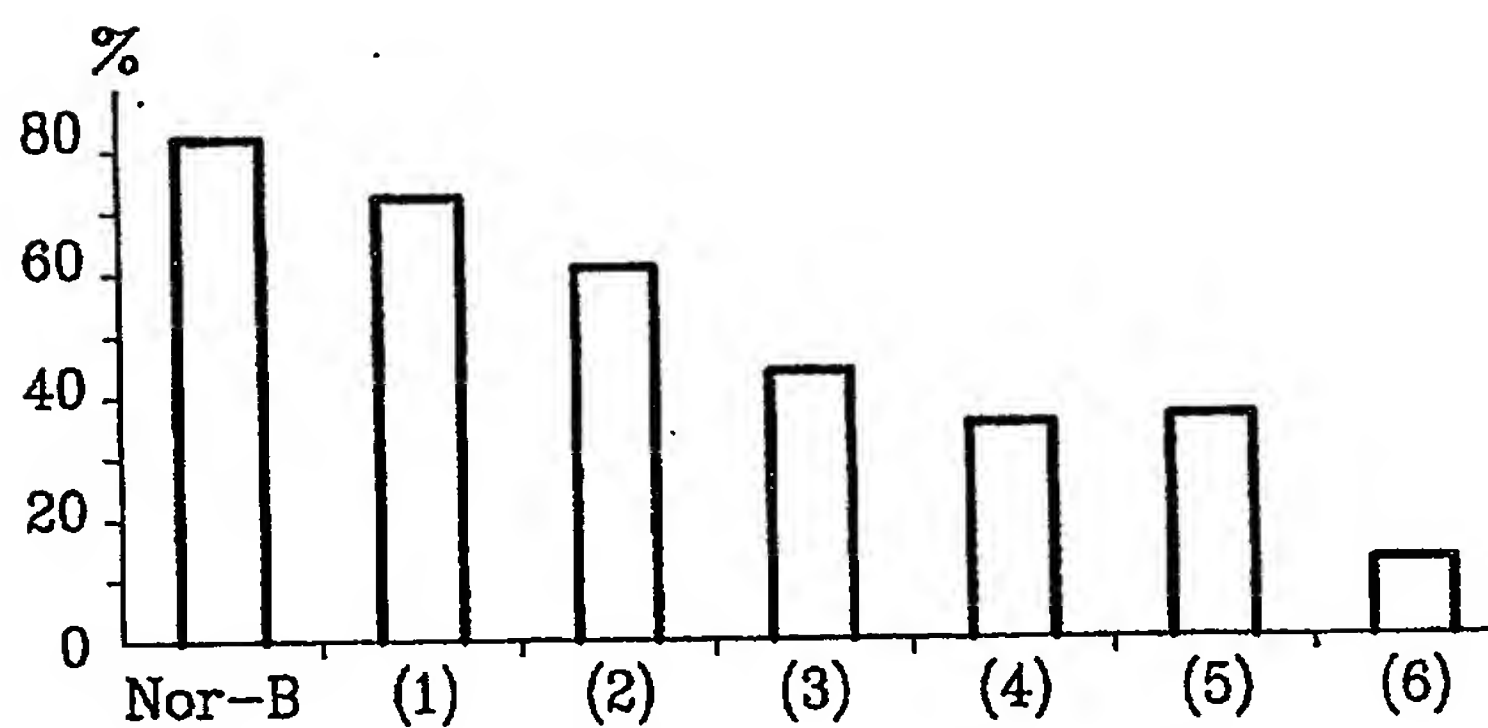


Fig. 2

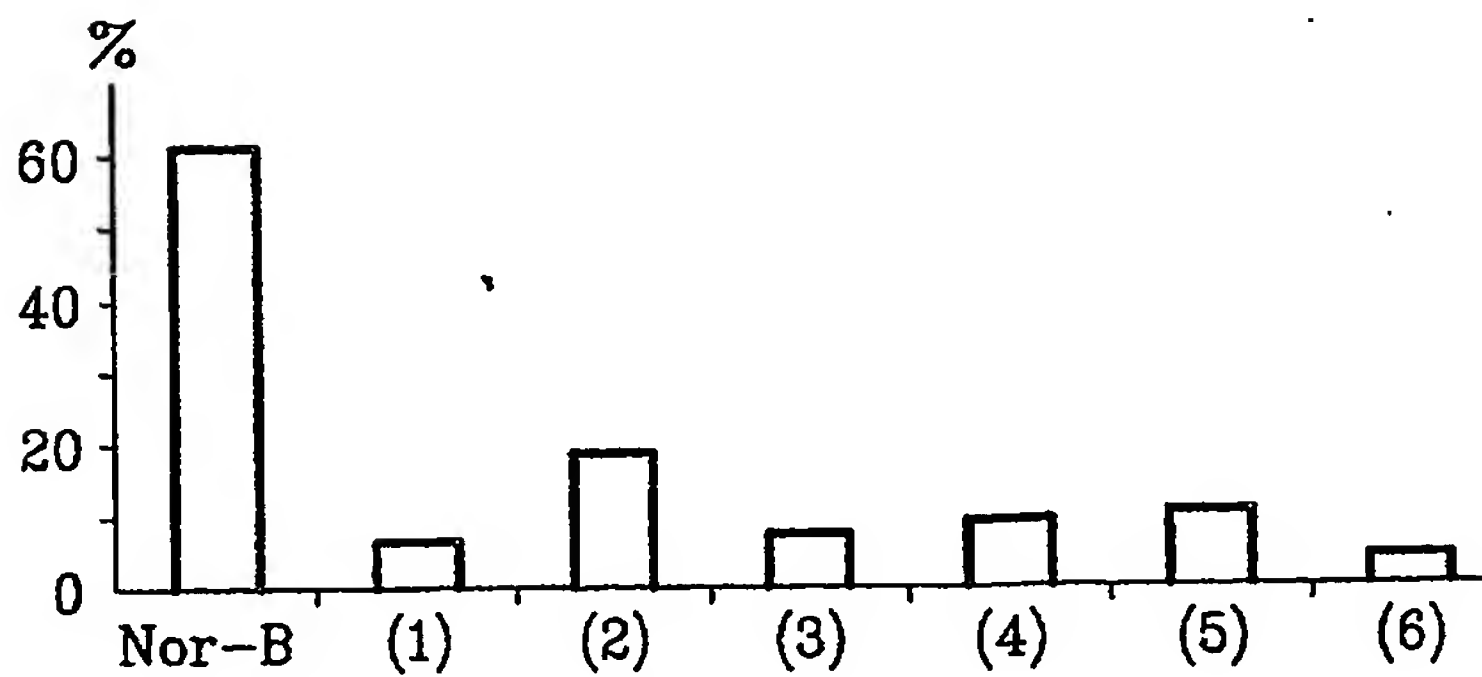
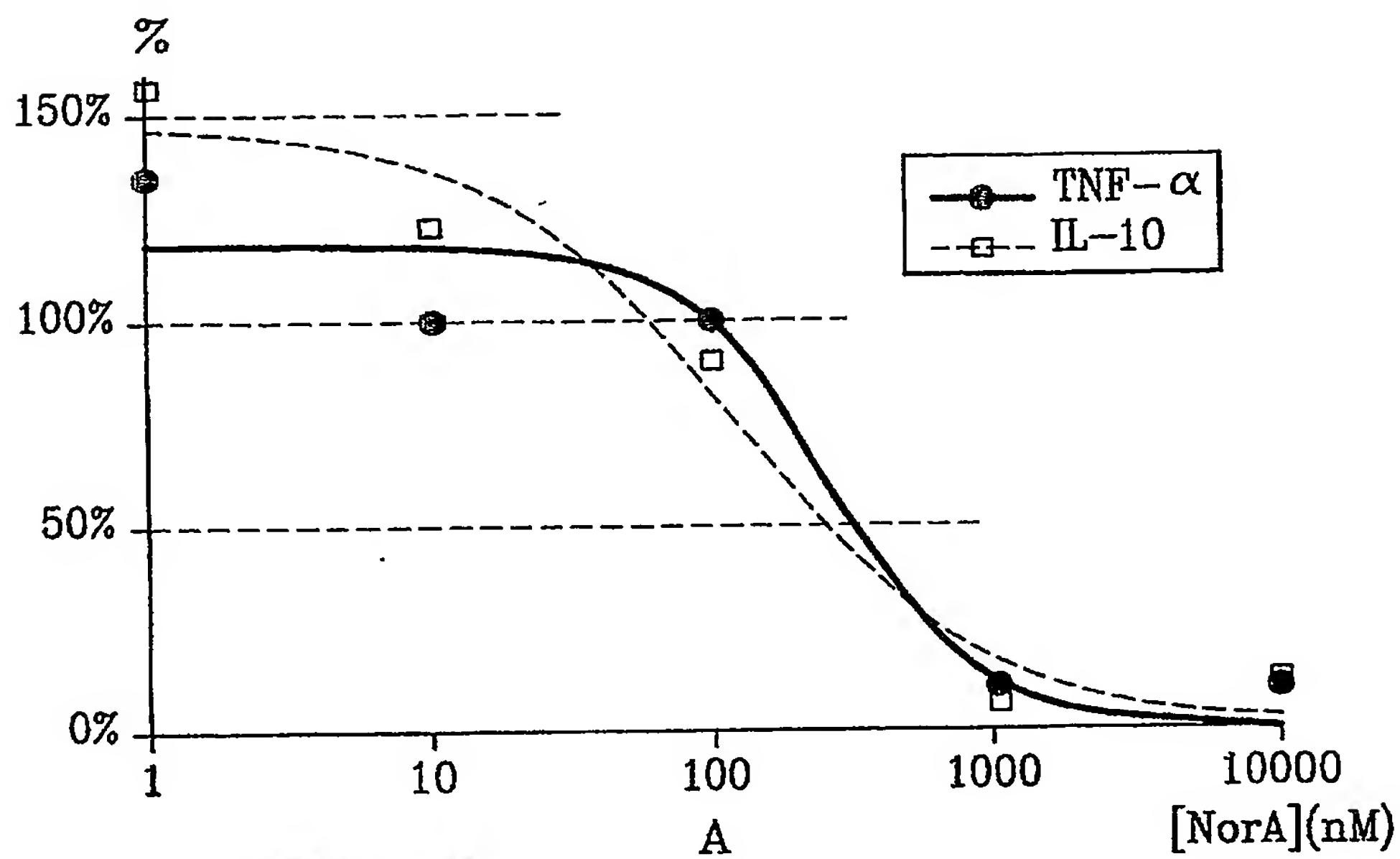
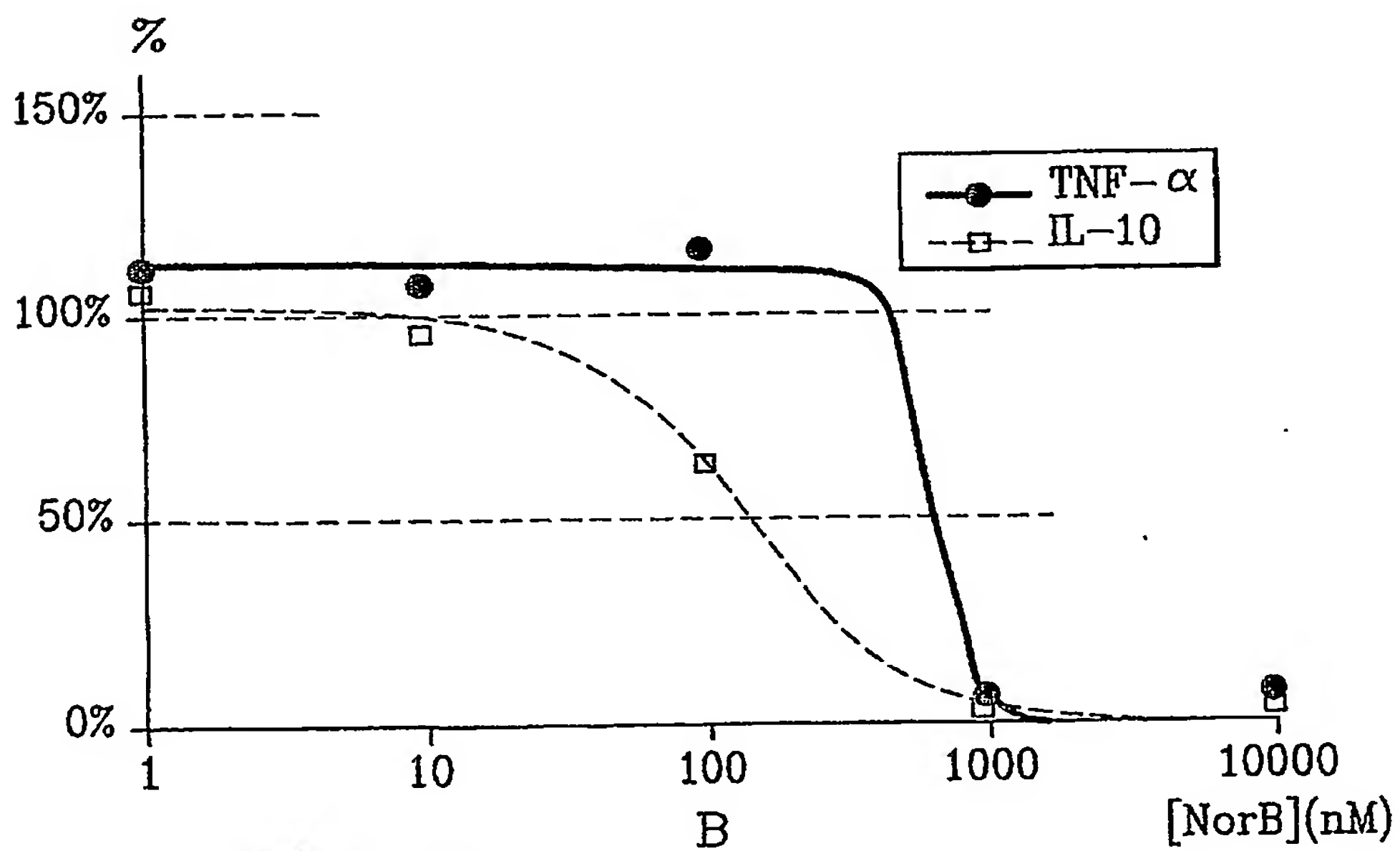


Fig. 3

Fig. 4Fig. 5

3/4

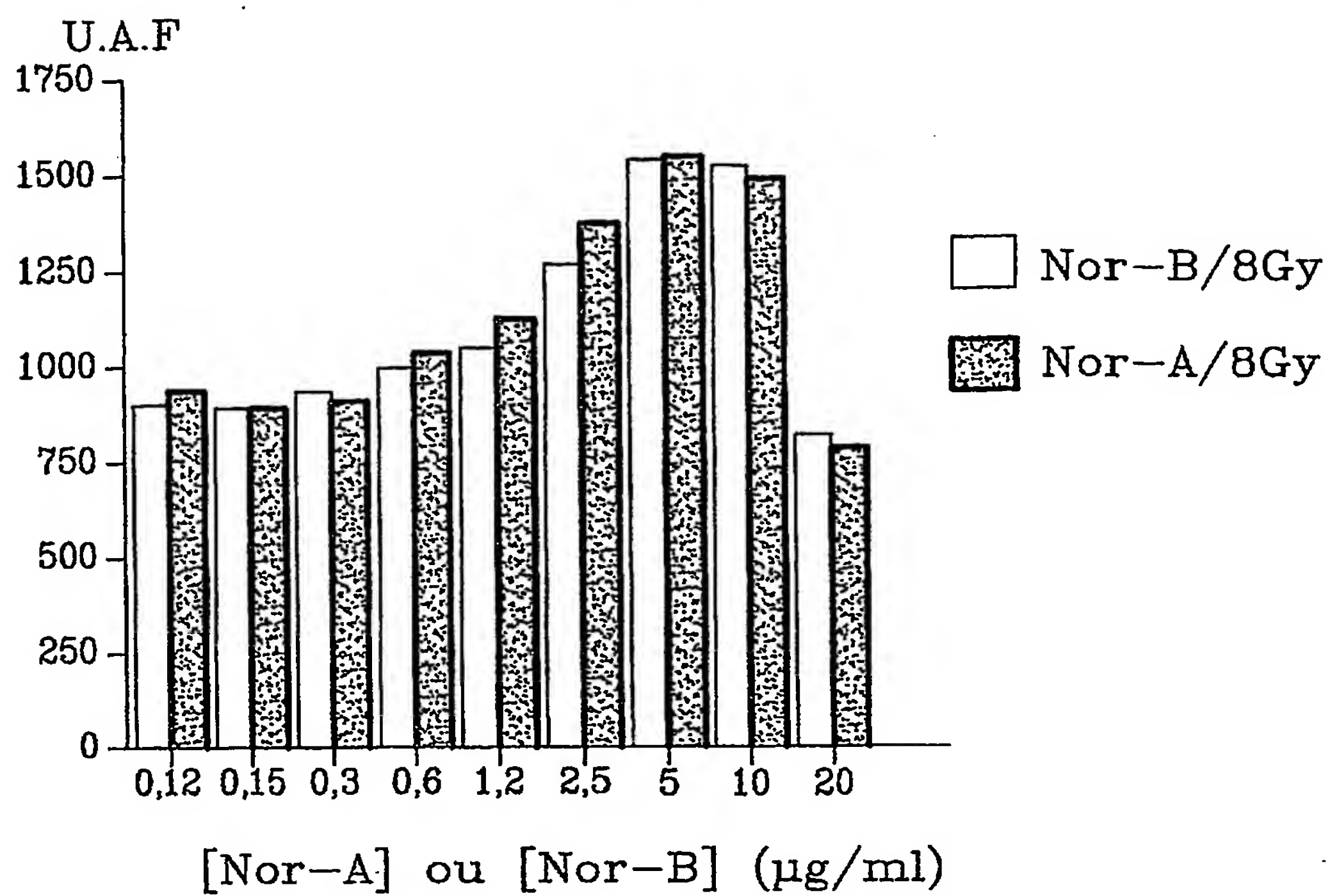


Fig. 6

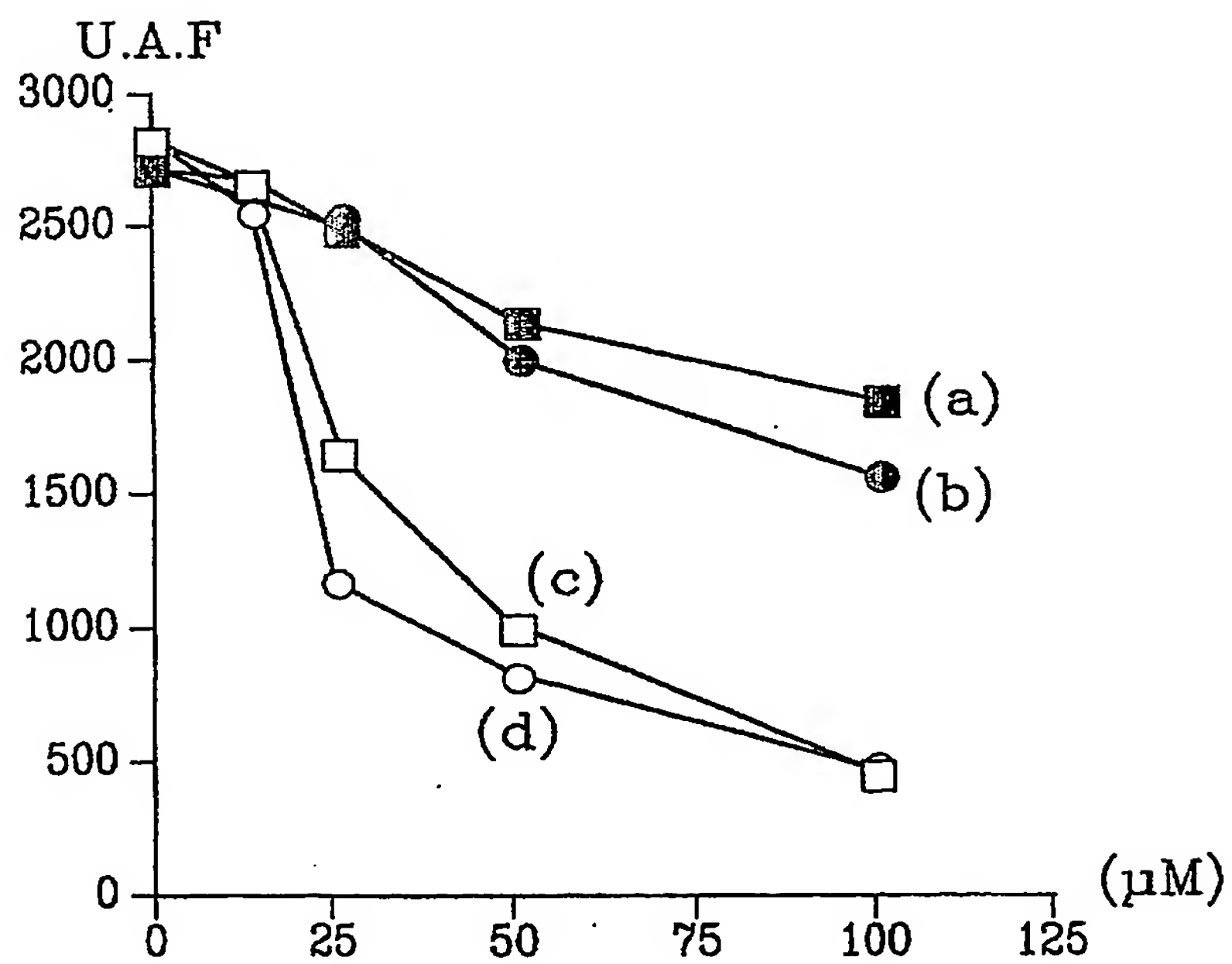
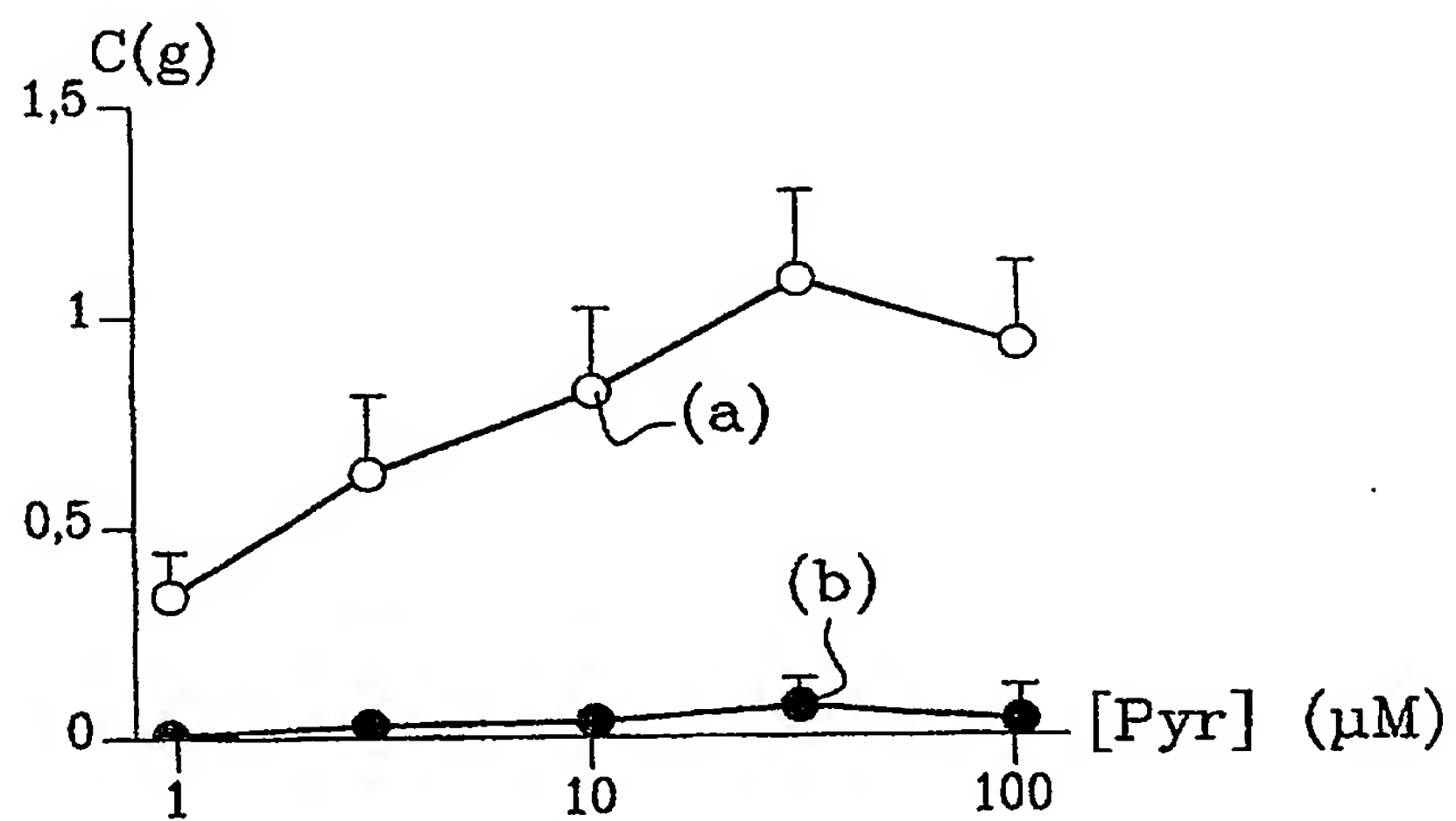
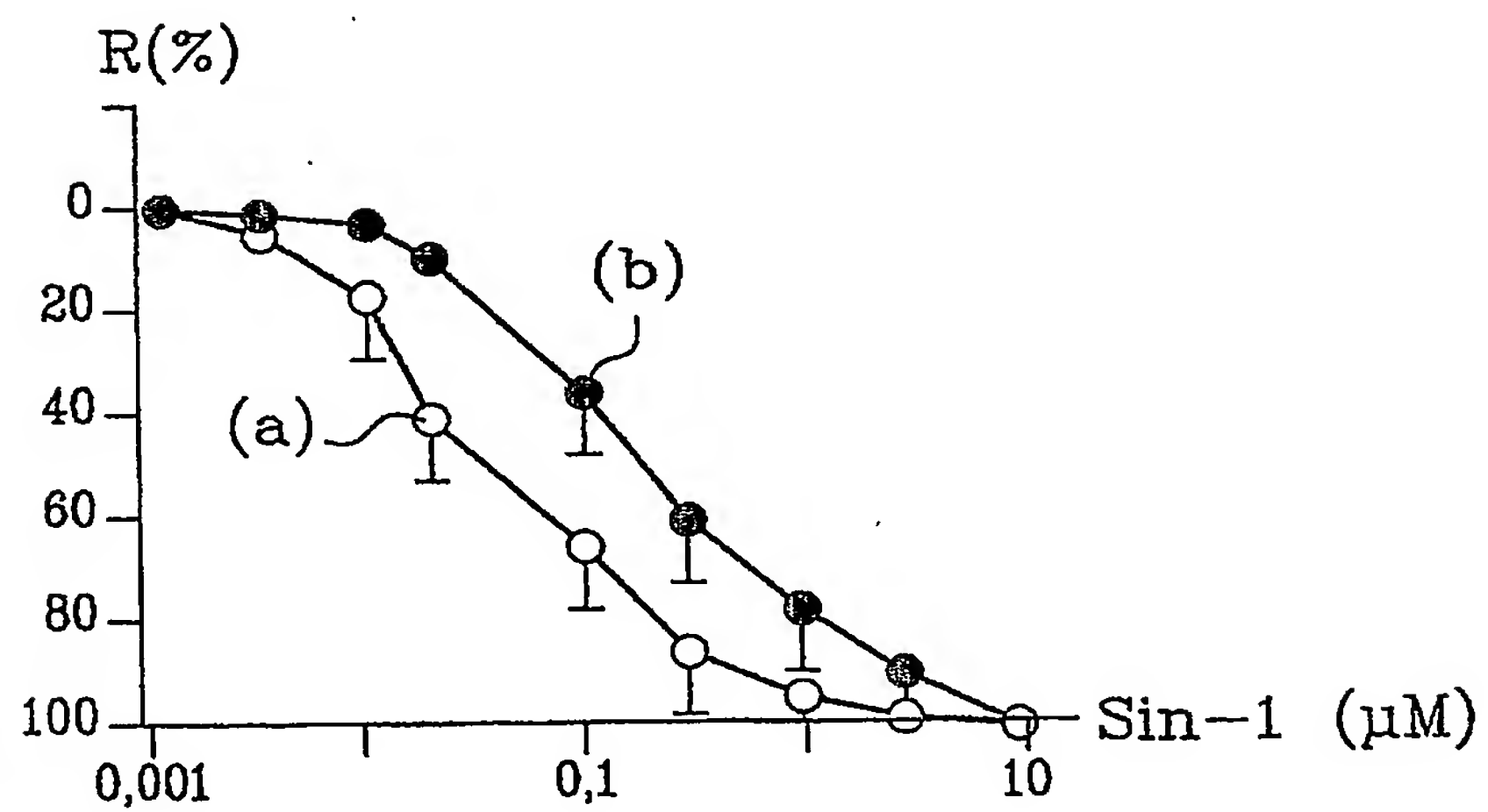


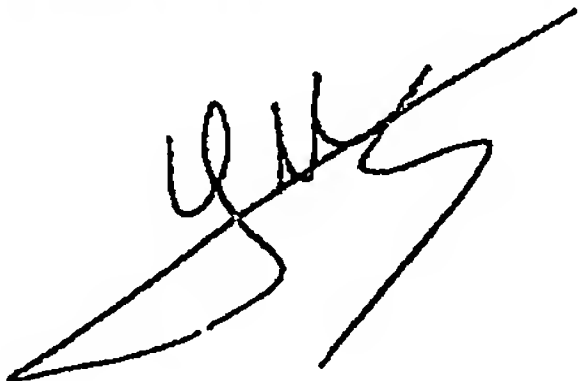
Fig. 7

Fig. 8Fig. 9

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 2.
(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

03 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		B 14083.3 FG	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0208081	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)			
NOUVEAUX COMPOSES, UTILISABLES EN TANT QU'AGENTS ANTIOXYDANTS DANS DES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES, COSMETIQUES OU ALIMENTAIRES ET LEUR PROCÉDE DE PREPARATION			
LE(S) DEMANDEUR(S) : F. GUERRE c/o BREVATOME 3, rue du Docteur Lancereaux 75008 PARIS FRANCE 422-5/S002			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		MIOSKOWSKI	
Prénoms		Charles	
Adresse	Rue	14, rue Baudelaire	
	Code postal et ville	67200 STRASBOURG FRANCE	
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		LE GALL	
Prénoms		Thierry	
Adresse	Rue	82, rue Pierre Brossolette - Bâtiment A, Escalier 5	
	Code postal et ville	92320 CHATILLON FRANCE	
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		DESAGE	
Prénoms		Marine	
Adresse	Rue	12bis, rue Vavin	
	Code postal et ville	75006 PARIS FRANCE	
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Paris, le 28 juin 2002 F. GUERRE			



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11 235*02

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2. / 2..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

09 123 W / 260959

Vos références pour ce dossier (facultatif)		B 14083.3 FG	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0208081	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)			
NOUVEAUX COMPOSES, UTILISABLES EN TANT QU'AGENTS ANTIOXYDANTS DANS DES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES, COSMETIQUES OU ALIMENTAIRES ET LEUR PROCEDE DE PREPARATION			
LE(S) DEMANDEUR(S) : F. GUERRE c/o BREVATOME 3, rue du Docteur Lancereaux 75008 PARIS FRANCE 422-5/S002			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		MEUNIER	
Prénoms		Stéphane	
Adresse	Rue	1, rue Cassini	
	Code postal et ville	75014 PARIS FRANCE	
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		NOWACZYK	
Prénoms		Stéphanie	
Adresse	Rue	49, rue Martial Boudet	
	Code postal et ville	92370 CHAVILLE FRANCE	
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		TARAN	
Prénoms		Frédéric	
Adresse	Rue	7, allée du Pré Clair	
	Code postal et ville	91190 GIF-SUR-YVETTE FRANCE	
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Paris, le 28 juin 2002 F. GUERRE			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.